

Aus der Neurologischen Klinik und Poliklinik

der Universität Würzburg

Direktor: Prof. Dr. med. Jens Volkmann

Inaugural – Dissertation

**LTD-artige zentralmotorische Plastizität im Schubereignis bei Patienten mit Multipler
Sklerose**

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

Vorgelegt von

Isabelle Wirsching

aus Würzburg

Würzburg, Dezember, 2017

Referent bzw. Referentin: Prof. Dr. Volkmann
Korreferent bzw. Korreferentin: Prof. Dr. Unterecker
Dekan: Prof. Dr. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 30.04.2019

Die Promovendin ist Ärztin

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Definition und Klassifikation der Multiplen Sklerose (MS).....	1
1.2	Ätiologie und Pathogenese der Multiplen Sklerose	3
1.3	Epidemiologie der MS	4
1.4	Therapieoptionen bei Multipler Sklerose.....	4
1.5	Neuroplastizität in Form von Langzeitpotenzierung (LTP) und Langzeitdepression (LTD).....	7
1.6	Bisherige Forschungsergebnisse zur motorischen Plastizität bei MS	10
1.7	Transkranielle Magnetstimulation (TMS).....	13
1.8	Ziele der Arbeit.....	14
2	Patienten, Probanden und Methoden	15
2.1	MS-Patienten und Kontrollgruppen	15
2.2	Klinische Daten und neurologische Funktionstests (MSFC)	16
2.3	Assoziative Paarstimulation	18
2.3.1	Transkranielle Magnetstimulation (TMS) und Neuronavigation	18
2.3.2	PAS-Intervention.....	20
2.3.3	Versuchsablauf	22
2.4	Studiendesign.....	23
2.5	Statistische Analysen.....	24
3	Ergebnisse	25
3.1	MS-Patientengruppe	25
3.1.1	Demographische Basisdaten.....	25
3.1.2	Klinische Basisdaten.....	26
3.1.3	Neurophysiologische Basisdaten	27
3.1.4	Assoziative Paarstimulation.....	27
3.1.5	Korrelationen	29
3.2	PNP-Kontrollgruppe	30
3.2.1	Demographische Basisdaten.....	30
3.2.2	Klinische Basisdaten.....	30
3.2.3	Neurophysiologische Basisdaten	31
3.2.4	Assoziative Paarstimulation.....	31
3.3	Kontrollgruppe aus Normalprobanden (CTRL)	31
3.3.1	Demographische Basisdaten.....	31
3.3.2	Neurophysiologische Basisdaten	32
3.3.3	Assoziative Paarstimulation.....	32

3.4 Vergleich der MS-Patienten mit Normalprobanden	33
4 Diskussion	34
4.1 Untersuchung LTD-artiger motorischer Plastizität mittels Assoziativer Paarstimulation	35
4.2 Konträre Richtung der induzierten Plastizität bei MS-Patienten im Schub	38
4.3 Untersuchung im steroidbehandelten Schubereignis	41
4.4 Zusammenhang zwischen Plastizität im Schub und Symptomreduktion im Verlauf	43
4.5 Schlussfolgerung und Ausblick	44
5 Zusammenfassung	45
6 Literaturverzeichnis	48
7 Anhang	54
7.1 Abkürzungen	54

Abbildungsverzeichnis

1	Therapiestufenschema Multiple Sklerose (Leitlinien 2014).....	6
2	Multidisziplinäres Therapieteam MS (nach Gallien et al. 2014)	7
3	9-Loch-Stecktest (Aufm Kampe, K., 2012)	17
4	Schematisierte Darstellung der mit jeweils drei Trackern ausgestatteten Brille, Magnetspule und Pointer (Dang, 2012)	19
5	PAS-Protokolle und deren LTD- bzw. LTP- artige Wirkung (Wolters A. et al.; 2003)	22
6	Studiendesign (PAS und MSFC im Schub und 12 Wochen danach)	23
7	MSFC-Score zu den Zeitpunkten t1 und t2 (Mittelwert \pm SEM)	26
8	9HolePegTest zu den Zeitpunkten t1 und t2 (Mittelwert \pm SEM).	27
9	PAS10-Effekte auf die normalisierten MEP-Amplituden im APB zum Zeitpunkt t1 und t2 (Mittelwert \pm SEM).....	28
10	Normalisierte MEP-Amplituden des IOD I vor und nach der Intervention zum Zeitpunkt t1 und t2 (Mittelwert \pm SEM).	29
11	PAS10-Effekte in der gesunden Kontrollgruppe (APB).....	33
12	TMS-Messungen des IOD I der gesunden Kontrollgruppe	33
13	PAS10-Effekte MS-Gruppe vs. CTRL (Mittelwert \pm SEM). *signifikanter Unterschied ($p < 0,05$)	34

Tabellenverzeichnis

1	Basisdaten der MS Probanden.....	25
2	Basisdaten PNP-Patienten.....	30
3	Demographische Daten der Normalprobanden.....	32

1 Einleitung

1.1 Definition und Klassifikation der Multiplen Sklerose (MS)

Als Multiple Sklerose (syn. Encephalomyelitis disseminata) bezeichnet man eine chronisch entzündliche demyelinisierende Erkrankung des zentralen Nervensystems. Sie ist immunvermittelt und geht neben der Demyelinisierung auch mit axonaler Schädigung des zentralen Nervensystems einher (Achiron et al., 2014; Zeller & Classen, 2014).

Grundsätzlich kann die MS mit neurologischen und psychiatrischen Symptomen verschiedenster Art einhergehen, abhängig davon, welche Areale des zentralen Nervensystems betroffen sind. Häufig fallen MS-Patienten primär durch Sehstörungen (Retrobulbärneuritis), Sensibilitätsstörungen (Hyp-, Hyper-, Parästhesien) vorwiegend im Bereich der oberen bzw. unteren Extremität, sowie Kraftminderung in entsprechenden Lokalisationen auf (Leray et al., 2010). Neben unterschiedlichen Formen von Schmerzen kommen ebenso Pyramidenbahnsymptome wie spastische Paresen, zerebelläre Störungen wie Ataxien oder vegetative Beeinträchtigungen wie Blasenentleerungs- oder Mastdarmstörungen vor. Begleitend treten häufig kognitive sowie psychische Störungen auf, wie z.B. eine Verschlechterung der Gedächtnisleistung, Fatiguesymptome oder eine Depression (Borreani et al., 2014).

Im Hinblick auf den zeitlichen Verlauf wird zwischen drei verschiedenen Formen der MS unterschieden, nämlich der schubförmig rezidivierenden (RRMS; 60-70 % d.F.), der sekundär progredienten (SPMS; 25 % d.F.) und der primär chronisch progredienten (PPMS; 10 % d.F.) Verlaufsform (Leray et al., 2010).

Bei Verdacht auf MS spielen für die weitere Diagnostik die individuelle Symptomatik, bildgebende Verfahren wie MRT sowie die Liquorpunktion eine große Rolle. Die definitive Diagnosestellung schließlich erfolgt anhand der McDonald-Kriterien, die 2001 das erste Mal formuliert wurden. Seither wurden diese zwei Mal überarbeitet. Aktuell wird empfohlen, die vom internationalen MS-Diagnose-Gremium 2010 erneuerten McDonald-Kriterien für die MS-Diagnostik heranzuziehen (DGN-Leitlinien 2014). Das Prinzip der örtlichen und zeitlichen Dissemination gilt weiterhin, allerdings

jeweils mit erweiterten Möglichkeiten, die bei gleichbleibender Sensitivität und Spezifität die Diagnosestellung erleichtern sollen. Beide Erweiterungen beruhen hierbei auf den europaweiten Ergebnissen des MAGNIMS-Netzwerkes (Magnetic Resonance Imaging in MS). Grundsätzlich fordern diese Prinzipien einerseits das Vorhandensein von Läsionen in mindestens zwei verschiedenen Regionen und andererseits das Auftreten der Läsionen zu verschiedenen Zeitpunkten. Erfüllt werden können die Kriterien jeweils anhand des klinischen Bildes oder der bildgebenden Maßnahmen (MRT). Die örtliche Dissemination gilt als hinreichend nachgewiesen, sobald sich mindestens eine Läsion in mindestens zwei für die MS charakteristischen Regionen (periventrikulär, juxtakortikal, infratentoriell, spinal) manifestieren. Gleichzeitig müssen mögliche andere Ursachen, wie beispielsweise eine Spinalkanalstenose oder eine Erkrankung aus dem Spektrum der NMO (Neuromyelitis optica) ausgeschlossen sein. Das Kriterium der zeitlichen Dissemination umfasst neben klinisch objektivierbaren Symptomen zwei weitere Nachweismöglichkeiten: Einerseits gilt es durch zwei nacheinander auftretende T2 Läsionen im MRT erfüllt. Hierbei ist der zeitliche Abstand von 30 Tagen seit 2010 nicht mehr Voraussetzung. Andererseits erfüllt auch ein Erst-MRT mit sowohl Gadolinium aufnehmenden als auch nicht-aufnehmenden Läsionen dieses Kriterium. Des Weiteren hat der Liquorbefund bei der RRMS eine unterstützende Funktion. Als Schub wird eine akut auftretende neurologische Symptomatik definiert, die in Abwesenheit von Fieber oder einer Infektion auftritt und länger als 24 Stunden andauert. Zeigen sich mindestens zwei klinisch manifeste Schübe, genügt es zur Diagnosestellung der MS, eine zerebrale Läsion bildgebend oder mittels VEP (visuell evozierte Potentiale) zu objektivieren.

In den selteneren Fällen der PPMS werden für die Diagnosestellung mindestens ein Jahr Progression vorausgesetzt sowie zwei der folgenden Kriterien: Vorhandensein jeweils mindestens einer Läsion in zwei oder mehr der charakteristischen Regionen (s.o.), mindestens zwei spinale Läsionen oder ein positiver Liquorbefund (oligoklonale Banden, IgG) (Polman et al., 2011; DGN-Leitlinien 2014).

1.2 Ätiologie und Pathogenese der Multiplen Sklerose

Die genaue Ursache der MS ist letzten Endes weiterhin ungeklärt. Es gibt jedoch eine wachsende Zahl an Hinweisen auf beteiligte Risikofaktoren und, hierauf basierend, einige Hypothesen zur Ätiologie der MS.

Neben der in diversen Studien eindeutig nachgewiesenen genetischen Disposition stellen das weibliche Geschlecht sowie die europäische Abstammung Risikofaktoren dar (Tackenberg, Schneider-Hohendorf, Muller, Schodrowski, & Wiendl, 2014). Weitere Studien zeigen die positive Korrelation von viralen Infektionen mit EBV, einer Raucheranamnese und einem Vitamin D-Mangel mit der Prävalenz von MS (Ascherio, 2013). Unter den identifizierten Risikogenen beeinflussen überproportional viele das Immunsystem, v.a. sind sie an der T-Helferzell-Differenzierung beteiligt. Daraus ergibt sich die Annahme, dass auch die eindeutig vorliegende autoimmune Komponente unter anderem genetische Ursachen hat (International Multiple Sclerosis Genetics et al., 2011). Bisher muss man also von einer multifaktoriellen Genese ausgehen (Doring, Paul, & Dorr, 2013).

Im Gegensatz zu der Ätiologie ist die Pathogenese recht gut geklärt. Makroskopisch liegt ein Myelinverlust vor, mikroskopisch ist meist eine Schwellung sowie eine Markscheidenfragmentation und –degeneration zu erkennen. Pathophysiologisch führt diese Demyelinisierung letztendlich zur Verminderung der Nervenleitgeschwindigkeit bis hin zum kompletten Funktionsverlust, wenn eine ausgeprägte Demyelinisierung einen Leitungsblock bedingt (Doring et al., 2013; Petersen, Wittmann, Arndt, & Gopffarth, 2014).

Neben dieser sind eine axonale Schädigung sowie häufig ausgeprägte diffuse Schäden nachweisbar. Das Zusammenspiel dieser pathogenetischen Vorgänge führt zu einem Integritätsverlust kortikaler Strukturvernetzungen auf intraregionaler sowie interregionaler Ebene (Zeller et al., 2011). Zusätzlich sind ausgeprägte Entzündungsvorgänge beobachtbar (Ciccarelli et al., 2014); dies gilt sowohl für MS-Patienten mit schubförmigem als auch für diejenigen mit primär oder sekundär progredientem Verlauf. Bei MS-Erkrankten mit aktiver Erkrankung besteht eine

Korrelation zwischen solchen Entzündungsvorgängen und dem axonalem Schaden (Frischer et al., 2009).

1.3 Epidemiologie der MS

Die Inzidenz für MS in Deutschland beträgt 4/100.000 im Jahr (Hein & Hopfenmuller, 2000) und die Prävalenz wird in der Fachliteratur mit 120.000 angegeben. Jedoch zeigt sich in einer neueren Studie anhand von Abrechnungsdaten der GKV eine wesentlich höhere Prävalenzrate von annähernd 200.000. Hiermit ist erstmals eine flächendeckende Ermittlung der MS-Prävalenz in Deutschland erfolgt (Petersen et al., 2014). Durchschnittlich sind, wie bei vielen Autoimmunerkrankungen, mehr Frauen als Männer betroffen; dies lässt eine „pathogenetisch bedeutsame Rolle weiblicher Hormone im Kontext inflammatorisch-neurodegenerativer Netzwerke“ (Tackenberg et al., 2014) vermuten. Das Erkrankungsalter liegt meist zwischen 25 und 30 Jahren (Tackenberg et al., 2014). Auch geographische Prävalenzunterschiede sind zu verzeichnen; je näher am Äquator, desto seltener erkrankt die Bevölkerung an Multipler Sklerose. Allerdings stellen u.a. das nördliche Skandinavien und Italien mit einer inversen Korrelation zwischen Breitengrad und Prävalenz Ausnahmen dar (Simpson, Blizzard, Otahal, Van der Mei, & Taylor, 2011).

1.4 Therapieoptionen bei Multipler Sklerose

Die weiterhin nicht vollständig geklärte Ätiologie der MS erschwert Präventivmaßnahmen sowie nach wie vor die targetspezifische Therapie. Allerdings zeigen neuere Studien einen möglichen Zusammenhang zwischen niedrigem Vitamin-D-Serumspiegel und erhöhtem MS-Risiko. Dies impliziert die Frage, ob eine Substitutionstherapie zu den bisherigen, anerkannten immunmodulierenden Substanzen indiziert ist. Bisher ist die Datenlage kontrovers; es gibt aber Tendenzen, die für Patienten mit Supplementation ein besseres Outcome vorhersagen (Dorr, Doring, & Paul, 2013; Mazdeh et al., 2013). Die Bedeutung und der prognostische Wert verschiedener Autoantikörper ist Gegenstand vieler Studien (Bozic et al., 2014; Brill et al., 2014; Cossu et al., 2014).

Vor diesem Hintergrund ist die ständige Weiterentwicklung der Therapieempfehlungen zu verstehen. Das Nachfolgende bezieht sich nur auf die aktuell empfohlene Behandlung der RRMS bzw. sekundär progredienter Formen mit aufgesetzten Schüben; die etablierten immunmodulatorischen Medikamente sind bei Patienten mit PPMS unwirksam, da sie lediglich die Schubfrequenz und deren Schwere sowie die damit assoziierte Krankheitsprogression reduzieren (Dang, 2012; DGN-Leitlinien 2014).

Bis vor kurzem gab es für die Basistherapie der RRMS nur Interferone sowie Glatirameracetat. Inzwischen ist die Therapie sehr viel komplexer und individueller geworden; in Europa sind nunmehr 10 immunmodulierende Medikamente zugelassen (Sorensen, 2014). Einen Überblick über die aktuelle Stufentherapie verschafft Abbildung 1. Nach den aktuellen Leitlinien wird zwischen milden und hochaktiven Formen unterschieden. Bei milder Ausprägung wird auf Grundlage einiger Studien mit Evidenzgrad 1 weiterhin eine Basistherapie mit Interferon- β -Präparaten oder Glatirameracetat empfohlen. Als Alternative sind jedoch Dimethylfumarat sowie Teriflunomid angesichts neuer Studien als gleichwertig anerkannt (DGN-Leitlinien 2014). Neu ist auch die einheitliche Empfehlung zu einer immunmodulierenden Therapie beim klinisch isolierten Syndrom (clinically isolated syndrome, CIS), das mit hoher Wahrscheinlichkeit in eine CDMS (clinically definite multiple sclerosis) übergeht. Hierfür sind ebenso die β -Interferone – bevorzugt die subkutan applizierten – sowie Glatirameracetat vorgesehen (Sorensen 2014). Bei schweren Formen oder in Fällen mit mangelndem Ansprechen ist eine orale Therapie mit Fingolimod (FTY 720) oder eine i.v.-Therapie mit Natalizumab oder Alemtuzumab möglich. Weitere Eskalationsmöglichkeiten sind die Applikation von Mitoxantron und unter Umständen Cyclophosphamid (DGN-Leitlinien 2014).

Indikation		CIS ¹	RRMS ¹			SPMS ¹	
Verlaufsmodifizierende Therapie	(Hoch-) aktive Verlaufsform		1. Wahl - Alemtuzumab - Fingolimod - Natalizumab	2. Wahl - Mitoxantron (- Cyclophosphamid) ⁴	3. Wahl - Experimentelle Verfahren	mit aufgesetzten Schüben	ohne aufgesetzte Schübe
	Milde/moderate Verlaufsform	- Glatirameracetat - Interferon-β 1a im - Interferon-β 1a sc - Interferon-β 1b sc	- Dimethylfumarat - Glatirameracetat - Interferon-β 1a im - Interferon-β 1a sc - Interferon-β 1b sc - PEG- IFN-β 1a sc - Teriflunomid (- Azathioprin) ² (- IFN) ³			- Interferon-β 1a sc - Interferon-β 1b sc - Mitoxantron (- Cyclophosphamid) ⁴	- Mitoxantron (- Cyclophosphamid) ⁴
Schub-therapie		2. Wahl - Plasmaseparation					
		1. Wahl - Methylprednisolonpuls					

Bei Versagen einer verlaufsmodifizierenden Therapie bei milder/moderater Verlaufsform einer MS werden diese Patienten wie eine aktive MS behandelt.

¹ Substanzen in alphabetischer Reihenfolge; die hier gewählte Darstellung impliziert KEINE Überlegenheit einer Substanz gegenüber einer anderen innerhalb einer Indikationsgruppe (dargestellt innerhalb eines Kastens)

² zugelassen wenn Interferon-β nicht möglich oder unter Azathioprin-Therapie stabiler Verlauf erreicht

³ Einsatz nur *postpartal* im Einzelfall gerechtfertigt, insbesondere vor dem Hintergrund fehlender Behandlungsalternativen

⁴ zugelassen für bedrohlich verlaufende Autoimmunkrankheiten, somit lediglich nur für fulminante Fälle als Ausweichtherapie vorzusehen, idealerweise nur an ausgewiesenen MS-Zentren

Abbildung 1 Therapiestufenschema Multiple Sklerose (Leitlinien 2014)

Eine essentielle Bedeutung vor allem bei fortgeschrittenen Stadien kommt allerdings der multidisziplinären Behandlung zu, die eine Verbesserung der Lebensqualität ermöglichen kann (Saguil, Kane, & Farnell, 2014). Zur symptomatischen Behandlung neu zugelassen wurden u.a. ein Cannabinoidpräparat gegen spastische Beschwerden sowie 4-Aminopyridin bei Gehschwierigkeiten (DGN-Leitlinien2014). Hierdurch konnte die antispastische Therapie mit den bisher etablierten Therapeutika, wie Baclofen und Sirdalud, erweitert werden. Die Vielfalt der Symptome, die neben physischen auch geistige und emotionale Komponenten umfassen kann, macht den Einsatz verschiedenster Verfahren nötig. Zum therapeutischen Team gehören neben den Neurologen, je nach Beschwerden, auch Psychiater, Neuropsychologen, Physiotherapeuten, Logopäden, Rehabilitationsmediziner und viele mehr (siehe Abbildung 2).

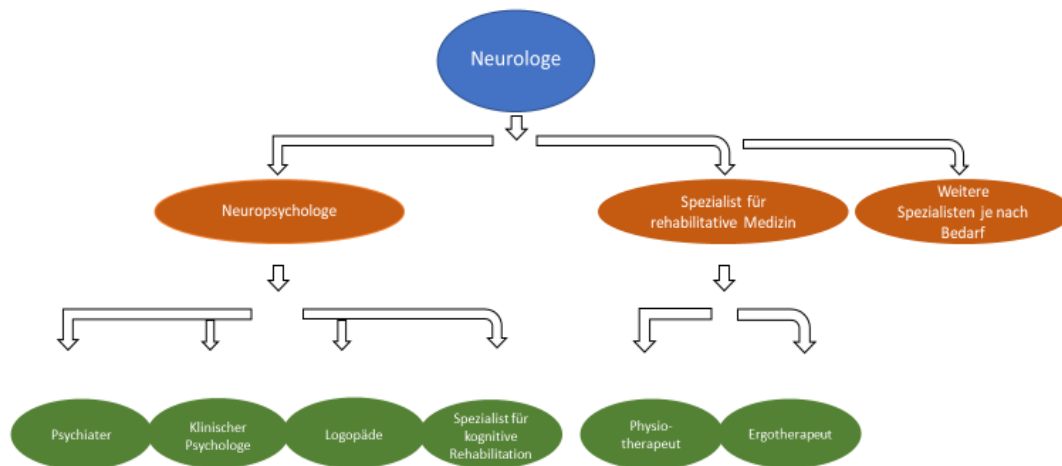


Abbildung 2 Multidisziplinäres Therapieteam MS (nach Gallien et al. 2014)

Neben der Basistherapie existiert eine einheitliche Empfehlung für die Akuttherapie des MS-Schubes; hier ist eine intravenöse Gabe einer Glucokortikoidhochdosis über 3-5d vorgesehen. Besteht zwei Wochen nach Ende der Cortisontherapie weiterhin eine unbefriedigende Symptomreduktion, wird nach einer quantitativen neurologischen Untersuchung eine erneute intravenöse Stoßtherapie empfohlen. Stellt sich nach zwei weiteren Wochen noch keine objektive Besserung ein, ist die Plasmapherese indiziert (Saguil et al., 2014).

1.5 Neuroplastizität in Form von Langzeitpotenzierung (LTP) und Langzeitdepression (LTD)

Nach neuronalen Strukturschäden im ZNS sind es Reparaturmechanismen wie Remyelinisierung (Patrikios et al., 2006), axonales Sprouting (Kerschensteiner et al., 2004) und Erhöhung der Na-Kanal-Dichte (Cantrell & Catterall, 2001), die eine Symptomatik gering halten oder sogar verhindern können.

Die verschiedenen Formen der Anpassung an veränderte Bedingungen werden unter dem Begriff Neuroplastizität zusammengefasst (Sharma, Classen, & Cohen, 2013). Darunter versteht man die Fähigkeit des zentralen Nervensystems zu funktionellen sowie strukturellen Veränderungen und damit die Fähigkeit, Adaptionsvorgänge zu

leisten. Dies macht sich der Mensch tagtäglich während Lernvorgängen (Dayan & Cohen, 2011), aber, wie bereits erwähnt, auch in der Folge lokaler Läsionen zunutze. Man unterscheidet zwischen der schnell einsetzenden, aber kurz anhaltenden und langfristigen Plastizität. Auf synaptischer Ebene stellt anhaltende Bahnung in Form von LTP und Hemmung in Form von LTD die Grundlage des menschlichen Lernens und Erinnerungsvermögens dar und repräsentiert damit diejenigen Vorgänge, die kurzanhaltender, aber schnell rekrutierbarer Plastizität zugrunde liegen (Zeller, 2012, Psychiatrie & Neurologie). Hier handelt es sich also um Veränderungen auf der Ebene der Synapse. Diese umfassen die Rekrutierung inaktiver Synapsen und Veränderungen der Stärke synaptischer Übertragung. Die Grundlage der LTP ist eine Aktivitätssteigerung glutamaterger NMDA-Rezeptoren sowohl präsynaptisch, indem mehr Glutamat ausgeschüttet wird, als auch postsynaptisch, indem die Rezeptoren sensibler werden (Andersen & Soleng 1998). Eine solche Bahnung kann entweder körpereigen, z.B. durch stetig wiederholte Übungen, oder mittels externer Methoden, wie z.B. rTMS (repetitive transkranielle Magnetstimulation) oder assoziative Paarstimulation (PAS) stattfinden. Dabei bleibt die durch LTP induzierte Modulation auf die stimulierten afferenten Fasern begrenzt (Inputspezifität). Beeinflussbar ist Langzeitpotenzierung durch die Anzahl der stimulierten Fasern (Kooperativität) sowie durch Kombination verschiedener Lokalisationen der Stimulation (Assoziation). Das bedeutet, je mehr Fasern stimuliert werden, desto wahrscheinlicher wird eine effiziente Langzeitpotenzierung, und eine zu schwach stimulierbare Lokalisation kann mit einer stark stimulierbaren Lokalisation kombiniert (assoziiert) werden, sodass gemeinsam LTP erfolgreich induzierbar wird (Levy & Steward, 1979) (Siebner, Ziemann (2007), Das TMS-Buch, Heidelberg: Springer, Kap. 51). Grundeigenschaften der LTP sind also Kooperativität, Assoziation, Eingangsspezifität und Vermittlung über Aktivierung von NMDA-Rezeptoren. Den Grundstein dieser Kenntnisse hat Donald Hebb bereits 1949 gelegt: „What fires together, wires together“ (Donald Hebb). Damit ist gemeint, dass eine Steigerung der Effizienz der Synapse durch metabolische Vorgänge erreichbar ist, wenn Zelle 1 wiederholt auf Zelle 2 in Form eines Aktionspotentials Einfluss nimmt.

Langanhaltende Lernprozesse hingegen erfordern mehr als diese Mechanismen. Hierbei kommt es zu kortikalen Reorganisationsprozessen, indem Veränderungen der Kontaktfläche nicht nur die Effizienz steigern, sondern die Neubildung einer Synapse ermöglichen. So können beispielsweise Funktionsausfälle verhindert oder zumindest eine Funktionsminderung geringgehalten werden, indem andere Hirnareale bzw. Nervenstrukturen die entsprechenden Aufgaben übernehmen. Dies zeigen beispielsweise Studien an Schlaganfallpatienten (Manganotti, Acler, Zanette, Smania, & Fiaschi, 2008). Gemeinsam ermöglichen alle genannten Mechanismen dem Menschen eine enorme Flexibilität und Anpassungsfähigkeit an veränderte Bedingungen (Weise, 2006).

Diesen vielseitigen, sich positiv auswirkenden Neuroplastizitätsvorgängen stehen allerdings einige mit negativen Folgen entgegen. Ein Beispiel dafür ist der Phantomschmerz, dessen Ausprägung mit dem Ausmaß kortikal reorganisierter Regionen korreliert (Flor et al., 1995; Knecht et al., 1995).

Wie anhand jener Beispiele aufgezeigt, spielt Neuroplastizität bei vielen Erkrankungen eine herausragende Rolle, einerseits im Pathomechanismus, andererseits aber in der Kompensation zentraler Schädigungen. Um die spezifische Bedeutung dieser Vorgänge besser verstehen zu können, konnten auf der Grundlage einiger Studien für die Topographie der neuronalen Netzwerke spezifische Karten erstellt werden. Denn je nach Alter, Geschlecht und abhängig von klinischen Parametern scheinen die strukturelle und funktionelle Anordnung verschiedener Hirnareale und deren Vernetzung stark zu variieren. So existieren inzwischen neben Erkenntnissen über die Repräsentationsmuster bei Gesunden bereits Karten, die bei verschiedenen neurologischen Erkrankungen die entsprechend veränderten, topographischen Anordnungen zusammen mit den dazugehörigen Funktionsbereichen aufzeigen. Dies ist v.a. anhand von immer besser und detaillierter möglichen bildgebenden Verfahren möglich. Unter anderem existieren inzwischen vier-dimensionale (4D) Karten, die besonders gut den Verlauf neuroplastischer Veränderungen widerspiegeln können – verursacht durch das Altern oder aber durch spezifische Erkrankungen (Bassett & Bullmore, 2009; Toga, Thompson, Mega, Narr, & Blanton, 2001). Auch bei der

Multiplen Sklerose spielen neuroplastische Vorgänge eine entscheidende Rolle, die u.a. mithilfe derartiger Verfahren dargestellt werden können (Zeller & Classen, 2014).

1.6 Bisherige Forschungsergebnisse zur motorischen Plastizität bei MS

Im Rahmen der zunehmenden ZNS-Schädigungen scheinen neuroplastische Veränderungen also eine besondere Bedeutung zu haben. Allein die gut bekannte Diskrepanz zwischen ZNS-Schädigung und klinischer Präsentation lässt das vermuten; dieses Phänomen wird auch das klinisch-radiologische Paradox genannt. Es besteht hier also keinesfalls ein linearer Zusammenhang zwischen dem in der Bildgebung zu erkennenden Ausmaß der Läsionen und der beim Patienten bestehenden Symptomatik. Das Extrem dieser Tatsache stellt das RIS (radiological isolated syndrom) dar, bei dem sich bei ausgeprägten radiologischen Merkmalen keinerlei klinische Manifestation zeigt (Barkhof, 2002). Um die genaue Bedeutung der Neuroplastizität bei MS-Patienten zu erforschen, wurden bereits zahlreiche Untersuchungen durchgeführt, die entweder auf der Methode der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT), der transkraniellen Magnetstimulation (TMS) oder auf den Ergebnissen motorischen Trainings beruhen. Die größte Zahl der Studien untersucht das motorische System; inwieweit deren Ergebnisse auf andere Funktionssysteme übertragbar sind, muss bisweilen offen bleiben (Zeller, 2012; Zeller & Classen, 2014).

Verschiedene Autoren beschreiben in fMRT-Studien, dass MS-Patienten bei vergleichbarer motorischer Leistung stärkere Vernetzungen im sensomotorischen Kortex besitzen als gesunde Kontrollprobanden. Ebenso scheint ein Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Ausweitung der neuronalen Netzwerke und dem Stadium der MS zu bestehen. Bei CIS-Patienten zeigt das fMRT bei Durchführung motorischer Aufgaben lediglich mehr Aktivierungen in den typischen Regionen, bei RRMS-Patienten sind bereits neben kontralateralen die ipsilateralen Kortexregionen aktiviert und bei SPMS-Patienten schließlich scheinen für einfache Aufgaben sogar Regionen nötig zu sein, die der Gesunde nur für komplexe Aufgaben gebraucht (Zeller & Classen, 2014). Selbstverständlich ist allein anhand der funktionellen Bildgebung keine Kausalität

dieses Zusammenhangs feststellbar, dennoch ist es zumindest wahrscheinlich, dass der Erhalt von Adaptionsmöglichkeiten positiv zur Reduktion von MS-Symptomatik beiträgt.

In verschiedenen TMS-Protokollen, wie PAS (assoziative Paarstimulation, s.u.) und cTBS (kontinuierliche Thetaburst-Stimulation), konnte gezeigt werden, dass schnell einsetzende motorische Plastizitätsvorgänge, die auf LTP und LTD beruhen, bei MS-Patienten mit schwacher bis mittelstarker Krankheitsaktivität stattfinden. Die Ergebnisse waren hier mit denen von Kontrollprobanden vergleichbar und scheinen daher keine Einschränkung in der Kompensation von ZNS-Läsionen zu bedingen (Zeller et al., 2010; Zeller et al., 2012). Mithilfe von „virtuellen Läsionen“, die durch TMS-Impulse ausgelöst wurden, wurde des Weiteren untersucht, welche Hirnregionen für bestimmte Aufgaben benötigt werden. Bei Reaktionszeitaufgaben zeigte sich dabei in Übereinstimmung mit den oben beschriebenen fMRT-Studien, dass die zusätzliche Aktivierung des ipsilateralen motorischen Kortex bei Adaptionsvorgängen tatsächlich funktionell relevant ist (Zeller et al., 2011).

Ebenso demonstrieren einige Untersuchungen an Patienten, die eine Bewegungsaufgabe trainiert haben, dass die Lernvorgänge und erzielbaren Ergebnisse mit jenen gesunder Probanden vergleichbar sind; da Lernvorgänge stets mit gewissen Reorganisationsprozesse auf ZNS-Ebene einhergehen, unterstreichen diese Resultate also die Annahme der erhaltenen Mechanismen der schnell einsetzenden Plastizität bei MS-Patienten in diesem Stadium (Tomassini et al., 2011; Zeller et al., 2010).

All jene Studienergebnisse beziehen sich auf RRMS-Patienten, die sich im schubfreien Intervall befinden. Während des akuten Schubes wurden bisher nur wenige Untersuchungen durchgeführt. Jedoch zeigen die wenigen vorhanden Studien folgende Tendenz: Während des akuten MS-Schubes gibt es Hinweise auf neuroplastische Veränderungen, die sich im Verlauf größtenteils zurückbilden. Im optischen System wurden beispielsweise im Rahmen einer Optikusneuritis (ON), einer häufigen Form der Erstmanifestation der MS, bei visueller Stimulation des geschädigten Auges im Vergleich zur kontraläsionalen Seite mittels fMRT eine reduzierte Aktivität im Corpus geniculatum laterale nachgewiesen (Korsholm, Madsen, Frederiksen, Skimminge, &

Lund, 2007). Diese steigt allerdings im Verlauf wieder an, bis letztendlich sechs Monate nach dem Ereignis der NO kein Unterschied mehr zwischen betroffenen und kontralateralem Auge zu messen ist. Ähnlich verhält sich der Aktivierungsverlauf in höher gelegenen Arealen des visuellen Kortex. Darüber hinaus war im LGN eine übernormale Kompensation bei Stimulation des nicht betroffenen Auges nachweisbar (Korsholm et al., 2007).

Neben diesen Hinweisen auf Reorganisationsprozesse während und nach der akuten ON gibt es auch Daten aus dem motorischen System: Eine fMRT-Studie zeigt während einer motorischen Aufgabe mit der von der Schubsymptomatik betroffenen Hand signifikant höhere Aktivitäten im kontraläsionalen, primären sensomotorischen Kortex (SMC) verglichen mit einer Durchführung mit der gesunden Hand. Bei denjenigen Patienten allerdings, deren Symptome sich im Verlauf zurückbildeten, normalisierte sich auch die Aktivierung im SMC der Läsionsseite. Dahingegen bleibt die erhöhte Aktivität im kontraläsionalen primären SMC bei den Patienten mit ausbleibender Symptomlinderung bestehen. Dies legt die Vermutung nahe, dass die Wiedererlangung der Funktionalität der betroffenen Hemisphäre essentiell ist für die im Verlauf erwünschte klinische Regeneration (Mezzapesa et al., 2008). Im Gegensatz dazu suggerieren Ergebnisse einer Verlaufsstudie mit Untersuchungen des motorischen Systems, dass LTP-artige Veränderungen während des Schubes einen positiven Effekt haben könnten. Bei der Anwendung des PAS25-Protokolls, welches eine etablierte Methode zur Induktion von LTP-artiger Plastizität darstellt, erwies sich der Effekt bei einigen der untersuchten RRMS-Patienten während des akuten MS-Schubes als LTD-artig. Vergleicht man diese Patienten jedoch mit anderen, die den kanonischen LTP-Effekt zeigten, korrelierte die Tendenz zu LTP-Effekten signifikant positiv mit einem besseren Outcome. PAS-induzierbare LTP-artigen Veränderungen während des Schubes scheinen also mit späterer Symptomreduktion einherzugehen (Mori et al., 2014).

1.7 Transkranielle Magnetstimulation (TMS)

Als Grundlage der in dieser Studie angewandten assoziativen Paarstimulation (s.u.) dient die sogenannte Transkranielle Magnetstimulation (TMS). Sie ist inzwischen eine etablierte Methode im Bereich der Forschung, aber auch der klinischen Diagnostik und – wenngleich noch sehr begrenzt – Therapie (Chen et al., 2008; Lefaucheur et al., 2014). 1980 entwickelte der Humanphysiologe Patrick Merton die erste erfolgreiche transkranielle elektrische Stimulation und kurz später war er der erste Proband bei Anthony Barker, der 1985 die erste „moderne“ Form einer TMS durchführte (Barker, Jalinous, & Freeston, 1985). Doch schon 1874 hatte es die ersten Versuche gegeben, den motorischen Kortex elektrisch zu reizen. Als erstes war dies dem Neurochirurgen Bartholow in Ohio gelungen, der damit das Prinzip der gekreuzten Repräsentation bewies (Zago, Ferrucci, Fregni, & Priori, 2008). Auch Versuche zur magnetischen Stimulation waren bereits vorher erfolgt, beispielsweise durch A.d'Arsonval (1896), Beer (1902) und S.P. Thompson (1910) (Geddes, 1991).

Anwendungsgebiete sind in der klinischen Routinediagnostik heute u. a. die Messung motorisch evozierter Potentiale mit Bestimmung der zentralmotorischen Leitungszeit, um z. B. eine Pyramidenbahnschädigung zu zeigen oder den Verlauf einer bekannten MS zu beobachten. In Kombination mit peripherer elektrischer Stimulation kann mithilfe von TMS im Rahmen der sog. Triple-Stimulation das Ausmaß der Pyramidenbahnaffektion sogar quantitativ bestimmt werden (Siebner, Ziemann, 2007). Vor allem im Kontext der Amyotrophen Lateralsklerose, bei der man im Gegensatz zur Multiplen Sklerose kein bildgebendes Verfahren kennt, das die zentralen Läsionen sicher quantifizieren kann, kommt der TST eine bedeutende diagnostische Rolle zu (Furtula et al., 2013). Darüber hinaus kann die Messung von Fazialis-MEPs bei der Suche nach der einer Fazialisparese zugrundeliegenden Läsion nützlich sein (Chen et al., 2008).

TMS-basierte therapeutische Ansätze findet man vor allem bei depressiven Erkrankungen (Tortella et al., 2014), aber auch bei der Behandlung von Schmerz- (Galhardoni et al., 2014), Epilepsie- (Wang et al., 2013) sowie Schlaganfallpatienten (Lefaucheur et al., 2014; Liew et al. 2014).

1.8 Ziele der Arbeit

Nach wie vor steht die neurologische Forschung vor der Frage, was genau während eines akuten Schubes der Multiplen Sklerose im zentralen Nervensystem passiert: Wo finden möglicherweise Umstrukturierungsprozesse statt? Wie lange halten diese an? Sind diese nützlich für die Kompensation vorhandener Läsionen? Oder ist vielleicht sogar das Gegenteil der Fall? In dieser Arbeit soll bei MS-Patienten die Ausprägung stimulationsinduzierter Plastizität im akuten Schubereignis untersucht werden. Dafür kommt ein PAS-Protokoll während des Schubes sowie 12 Wochen nach dem Schubereignis zur Anwendung. Ergänzend werden die Symptome während des Schubes sowie nach der 12-wöchigen Regenerationsphase anhand verschiedener Tests erfasst. Hiermit soll zum einen die Hypothese überprüft werden, dass es im akuten MS-Schub zu qualitativen bzw. quantitativen Veränderungen der PAS-induzierten exzitabilitätsmindernden (also LTD-artigen) Plastizität kommt. Zum anderen soll untersucht werden, ob die Rückbildung der neurologischen Schubsymptomatik über einen Zeitraum von 12 Wochen mit der PAS-induzierten Plastizität im akuten Schub bzw. deren Normalisierung im Verlauf korreliert.

Sind die LTD-artigen Veränderungen während des Schubereignisses reduziert? Zeigen sich gegenläufige, also LTP-artige Veränderungen? Haben sich die PAS-Interventionseffekte nach 12 Wochen wieder denen eines Gesunden angeglichen? Hieraus könnten sich wichtige Hinweise ergeben auf den Zusammenhang zwischen neuronalen Umstrukturierungsvorgängen, Adaptionfähigkeit und Schubrückbildung. Ein Verständnis solcher Zusammenhänge stellt eine unverzichtbare Voraussetzung für die mögliche Entwicklung adaptationsverstärkender Interventionen mit therapeutischer Zielsetzung dar.

2 Patienten, Probanden und Methoden

Diese Studie wurde von der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Universität Würzburg genehmigt. Die Studienteilnahme erfolgte auf vollständig freiwilliger Basis. Alle Teilnehmer unterzeichneten nach umfassender Aufklärung über das Ziel, die Methoden, etwaige Kontraindikationen und eventuelle Nebenwirkungen der Studie eine schriftliche Einwilligungserklärung.

2.1 MS-Patienten und Kontrollgruppen

Es wurden insgesamt 19 MS-Patienten (Alter 18 bis 56 Jahre) in die Studie eingeschlossen. Patienten, die entweder wegen eines akuten MS-Schubes bei vorbekannter RRMS bzw. SPMS oder wegen eines CIS stationär in der Neurologischen Universitätsklinik Würzburg aufgenommen wurden, wurden aktiv auf die Studie angesprochen und bei Interesse weitergehend informiert. Zu den Einschlusskriterien zählten das akute Schubereignis bei vordiagnostizierter RRMS bzw. SPMS oder das klinisch isolierte Syndrom. Der erste Messzeitpunkt sollte innerhalb der ersten drei Tage der standardmäßig verabreichten Steroidstoßtherapie (1g/d Urbason i.v.) liegen. Ausschlusskriterien waren Kontraindikationen der TMS wie metallische Fremdkörper im Kopfbereich oder ein implantierter Herzschrittmacher, sowie eine vorbekannte Epilepsie. Zwei initial eingeschlossene Patienten, bei denen nach Abschluss der Diagnostik Erkrankungen aus dem NMO-Formenkreis diagnostiziert wurden, mussten wieder ausgeschlossen werden. Zwei weitere Patienten wurden wegen unzureichender Rückbildung ihrer Schubsymptomatik auf eine auswärtig verabreichte Steroidpulstherapie zur Wiederholung jener aufgenommen – ihre Daten wurden mangels Erfüllung der Einschlusskriterien ebenfalls verworfen.

Als Kontrollgruppe sah das originale Studienprotokoll Patienten mit einer entzündlichen Form der Polyneuropathie (PNP) vor, welche zum Erhalt einer i.v.-Cortisonpulstherapie in vergleichbar hoher Dosis wie die MS-Patienten stationär in die Neurologische Universitätsklinik aufgenommen wurden. Die Auswahl dieser Gruppe zielte darauf ab, durch Kontrolle des Steroideffektes eine Untersuchung der Auswirkungen des eigentlichen Schubereignisses auf die Plastizität zu ermöglichen. Im

Verlauf zeigte sich jedoch, dass die Zahl der rekrutierbaren Patienten aufgrund der zunehmenden Verlagerung solcher i.v.-Therapien in den ambulanten Sektor außerhalb der Klinik zu niedrig war. In einem Untersuchungszeitraum von 24 Monaten konnten lediglich bei acht PNP-Patienten, welche die Einschlusskriterien erfüllten und zur Teilnahme bereit waren, die Messungen erfolgen. In dieser Gruppe gestalteten sich die TMS-basierten Messungen jedoch äußerst schwierig, da aufgrund der peripheren Pathologie teilweise nur sehr niedrigamplitudige und disperse Reizantworten erhältlich waren, teilweise die Untersuchungen aufgrund zu großer Schmerzen abgebrochen werden mussten.

Aus diesem Grund wurde ersatzweise eine Kontrollgruppe aus gesunden Probanden untersucht. Folgende Einschlusskriterien waren für die Teilnahme erforderlich:

- 1) Alter zwischen 18 und 56 Jahren
- 2) Psychiatrisch und neurologisch gesund

Zu den Ausschlusskriterien zählten oben genannte Kontraindikationen der Magnetstimulation. Um eine bessere Vergleichbarkeit zu gewährleisten, wurden die Probanden dieser Gruppe mit den MS-Patienten sowohl bezüglich des Alters als auch im Hinblick auf das Geschlecht gematcht.

Sowohl von den MS-Patienten als auch von den PNP-Kontrollprobanden konnten jeweils zwei Probanden nicht mehr an der geplanten zweiten Messung teilnehmen. In der MS-Gruppe lehnten sie die zweite Messung aufgrund zu hoher Krankheitsbelastung ab. Unter den PNP-Probanden war einer vor dem Messzeitpunkt 2 bereits verstorben, ein anderer stand wiederholt unter Cortisontherapie, sodass die Einschlusskriterien für PNP (t2) nicht erfüllt waren.

2.2 Klinische Daten und neurologische Funktionstests (MSFC)

Von allen teilnehmenden Patienten wurden folgende Basisdaten erhoben: Alter, die eingenommene verlaufsmodifizierende Dauermedikation, Krankheitsdauer u.a. (siehe Tabelle 1). Als globaler Funktionsscore wurde der EDSS-Score (Expanded Disability Status Scale) erfasst.

Zur quantitativen Erfassung wichtiger, neurologischer, häufig von der MS betroffenen Funktionssysteme kam der Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) zum Einsatz. Der Score beinhaltet:

- Das schnelle Gehen einer 7,6m-Gehstrecke, während dessen die Zeit gestoppt wird (2 x mit jeweils einzelner Messung)
- Der 9-Loch-Stecktest (9HP-Test): Hier wird die Zeit gemessen, in der es der Proband schafft, neun Stiftchen in neun zugehörige Löcher zu stecken und wieder zu entfernen (insgesamt 4 x; 2 x mit rechter Hand & 2 x mit linker Hand) (siehe Abbildung 3).
- Der PASAT (*Paced auditory serial addition test*): Test, der die kognitiven Fähigkeiten des Patienten misst. Dem Patienten werden 60 Zahlen im Abstand von jeweils 3 s genannt, von denen er die je hintereinander erwähnten Ziffern addieren und dem Untersucher laut mitteilen musste. Die erreichte Punktzahl steigt mit der Anzahl der richtig genannten Ergebnisse (60 mögliche Punkte).



Abbildung 3 9-Loch-Stecktest (Aufm Kampe, K., 2012)

Die Berechnung des MSFC-Wertes erfolgt anhand einer Formel, welche die drei einzelnen Ergebnisse miteinander verrechnet und in einem normalisierten, dimensionslosen z-Wert zusammenfasst:

$$\begin{aligned} \text{MSFC Score} = & \{(\text{Average (1/9-HPT)} - 0.0439) / 0.0101 \\ & + \{-(\text{Average 7,6-Foot Walk} - 9.5353) / 11.4058\} \\ & + (\text{PASAT-3} - 45.0311) / 12.0771 \} / 3.0 \end{aligned}$$

Der MSFC wurde 1999 nach langer Entwicklungsphase als neues Messinstrument für den klinischen Status einer MS-Erkrankung vorgeschlagen. Wegen der Heterogenität und Variabilität der Symptompräsentation war es schwierig, ein angemessenes Testverfahren zur Statuserhebung sowie folgender Therapieanpassung zu etablieren. An dem häufig eingesetzten EDSS (Expanded Disability Status Scale) (Kurtzke, 1983) wurde häufig kritisiert, dass er, vor allem in fortgeschrittenen Stadien, stark auf motorische Funktionen, besonders die Gehfähigkeit, fokussiert, während z. B. etwaige kognitive Beeinträchtigungen außer Acht gelassen werden. Dies wurde bei der Entwicklung des MSFC berücksichtigt (Fischer, Rudick, Cutter, & Reingold, 1999). Die unterschiedlichen Schwerpunkte der beiden Skalen rechtfertigen den häufig parallelen Einsatz beider Scores (van Munster, Jonkman, Weinstein, Uitdehaag, & Geurts, 2015).

2.3 Assoziative Paarstimulation

2.3.1 Transkranielle Magnetstimulation (TMS) und Neuronavigation

Trotz generell grob gültigen kortikalen Repräsentationsmustern ist eine funktionelle Festlegung des optimalen Stimulationsortes für die TMS einer rein anatomisch-topographischen überlegen (Kammer, Beck, Thielscher, Laubis-Herrmann, & Topka, 2001). Daher ist zu Beginn einer TMS-Untersuchung eine Hotspotsuche indiziert. Unter Hotspot ist die optimale Magnetspulenposition zu verstehen, bei der im gewählten Zielmuskel die beste motorische Reaktion erzielt wird (Kammer et al., 2001; Richter, Neumann, Oung, Schweikard, & Trillenber, 2013; Salatino, Poncini, George, & Ricci, 2014). In der vorliegenden Studie wurde jeweils mithilfe von Oberflächenmyographie (EMG-Response) der Stimulationspunkt für die bestmögliche MEP-Amplitude im M. abductor pollicis brevis (APB) gesucht. Die Genauigkeit, mit der das Stimulationsareal während einer Messung beibehalten wird, stellt ein wichtiges Qualitätskriterium bei TMS-Studien dar (Richter et al., 2013). Hierfür wurde in der aktuellen Studie das Prinzip der Neuronavigation eingesetzt. Darunter versteht man die ständige visuelle Kontrolle der Magnetspulenposition durch ein Kamerasystem. Mithilfe einer Neuronavigationssoftware (Brainsight, Polaris Vicra Position Sensor; Rogue Research, Canada) konnte der jeweilige motorische Hotspot so visualisiert und abgespeichert

werden. In unserem Experiment wurde zur Visualisierung ein Standard-MRT benutzt, um die Beibehaltung des Stimulationsortes innerhalb einer Sitzung zu garantieren; bei der Hotspotsuche orientierten wir uns lediglich an der EMG-Response. Vor Beginn einer jeden Messung wurden drei Punkte des Patienten (äußerer Gehörgang rechts, äußerer Gehörgang links, Nasenwurzel) zur Orientierungshilfe für die Kamera registriert. Diese Registrierung wurde durch eine dem Patienten aufgesetzte Brille mit sogenannten Trackern und einen Pointer ermöglicht. Auch die Magnetspule enthält Tracker, sodass das Neuronavigationssystem die Information über Ort der Magnetspule und Kopf im Raum über den aus den Trackern gebildeten dynamischen Referenzrahmen erhalten kann (Richter et al., 2013) (siehe Abbildung 4). Bei der Kontrollsituation nach ca. 12 Wochen wurde der Hotspot jeweils neu funktionell bestimmt und abgespeichert (Schonfeldt-Lecuona et al., 2005).

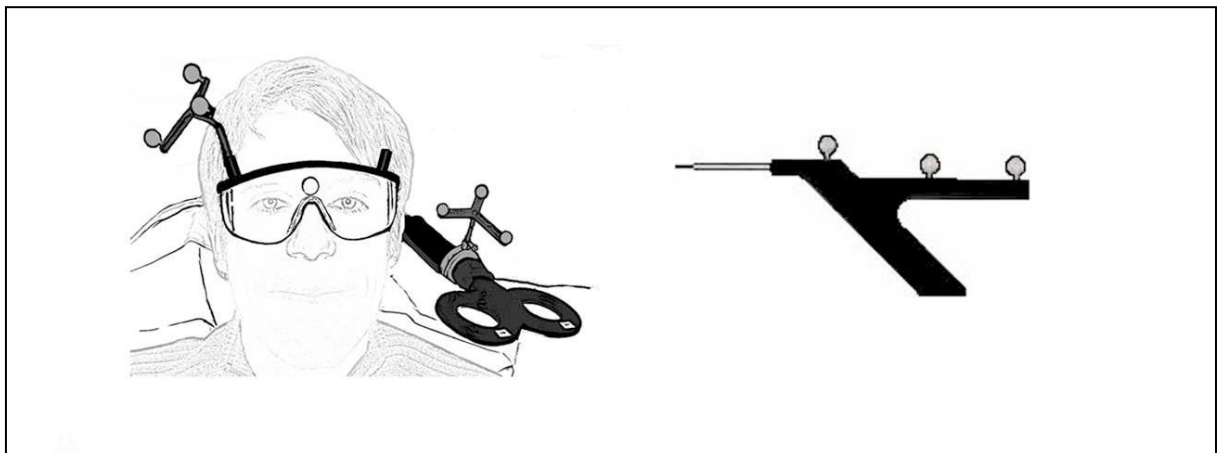


Abbildung 4 Schematisierte Darstellung der mit jeweils drei Trackern ausgestatteten Brille, Magnetspule und Pointer (Dang, 2012)

Bei den TMS-Experimenten wurde eine achtförmige Doppelspule an einem Magstim 200 Stimulator (Magstim, U.K., Magstim Company Limited) verwendet. Diese wurde tangential zum Kopf des Patienten positioniert, die Spulengriffrichtung zeigte nach hinten lateral mit einem 30-45°-Winkel zu der Sagittalebene. Somit bildete das

erzeugte Magnetfeld etwa einen 90°-Winkel mit dem Sulcus centralis. Die Exzitabilität des Kortex ist stark abhängig von der Richtung des Magnetfeldes, mit einer Präferenz für die genannte Einstellung (Kammer et al., 2001) . Sie variiert in Abhängigkeit von Spulenform und Stromrichtung (Brasil-Neto et al., 1992; Kammer et al., 2001; Richter et al., 2013). In unserer Messreihe wurde in einer monophasischen Schaltung jeweils der linke primär motorische Kortex (M1) stimuliert, um die rechten Handmuskeln zu aktivieren. Um bei jedem Patienten eine ausreichend große Amplitude der motorisch evozierten Potentiale und eine Vergleichbarkeit zwischen prä- und postinterventionellen Messungen zu gewährleisten, ist jeweils die motorischen Ruheschwelle (RMT = resting motor threshold) bestimmt worden; diese ist als die minimale Magnetfeldstärke definiert, bei der in 5 von 10 aufeinander folgenden Stimuli ein motorisch evoziertes Potential von mindestens 50 μ V erzielt wird (Rossini et al., 1994; Rothwell et al., 1999). Die TMS-Impulse zur Bestimmung der RMT wurden jeweils über einen Fußschalter ausgelöst. Während der Messung wurde mit dem 1,3-fachen des Schwellenwertes fortgefahren (Stimulationsintensität (SI) = 1,3 x RMT). Mit dieser Intensität wurden im Experiment in 10-sekündigen Abständen fokale TMS-Einzelpulse appliziert. Die Messung der durch die Magnetstimulation induzierten motorisch evozierten Potentiale (MEP's) erfolgte mittels Oberflächenelektroden. Die Muskelaktivität wurde dabei vom M. abductor pollicis brevis (APB) und M. interosseus dorsalis I (IOD1) abgeleitet. Um mögliche Vorinnervationen zu minimieren, wurde der Patient gebeten, zu Beginn des Versuchs seine Hand möglichst entspannt zu positionieren, sowie diese in kurzen Pausen zwischen den Stimulationsblocks durch Fingerbewegungen zu lockern.

2.3.2 PAS-Intervention

Zur Induktion plastischer Veränderungen, welche die eigentliche Stimulation überdauern, sind insbesondere zwei Methoden gebräuchlich: die repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) sowie die Kombination von repetitiver, niedrigfrequenter, peripherer Nervenstimulation mit transkranieller Magnetstimulation, die sogenannte assoziative Paarstimulation (paired associative stimulation –PAS). Für unsere Messungen kam die PAS zur Anwendung. Dafür wurde

dem Patienten am Handgelenk zusätzlich eine bipolare Stimulationselektrode für die stromkonstante elektrische Nervenstimulation des N. medianus angelegt. Zunächst wurde ein subjektiver, perzeptiver Schwellenwert (in mA) bestimmt, ab dem der Patient die Stimulation wahrnahm. Die Medianusstimulation wurde anschließend in der dreifachen Stimulusintensität des Schwellenwertes ($SI = 3 \times \text{perzeptive Schwelle}$) gemeinsam mit der transkraniellen Magnetstimulation durchgeführt. Der APB wurde als Zielmuskel, der IOD1 als Kontrollmuskel der PAS-Intervention verwendet.

Je nach Reihenfolge und zeitlichem Abstand der peripheren Nervenreizung und TMS können durch die Paarstimulation entweder LTD- oder LTP-artige Veränderungen hervorgerufen werden. In der Abbildung 5 sind verschiedene PAS-Protokolle und deren jeweilige Auswirkungen auf das ZNS dargestellt. Standardverfahren stellen PAS-25 als LTP-artiges Protokoll und PAS-10 als LTD-artiges Protokoll dar. In unseren Messungen wurde Letzteres angewendet, um exzitabilitätsmindernde Plastizitätsvorgänge zu untersuchen. Dies bedeutet im Detail, dass zunächst der periphere elektrische Reiz und anschließend (mit einem Interstimulusintervall (ISI) von 10 ms) der TMS-Reiz appliziert wird.

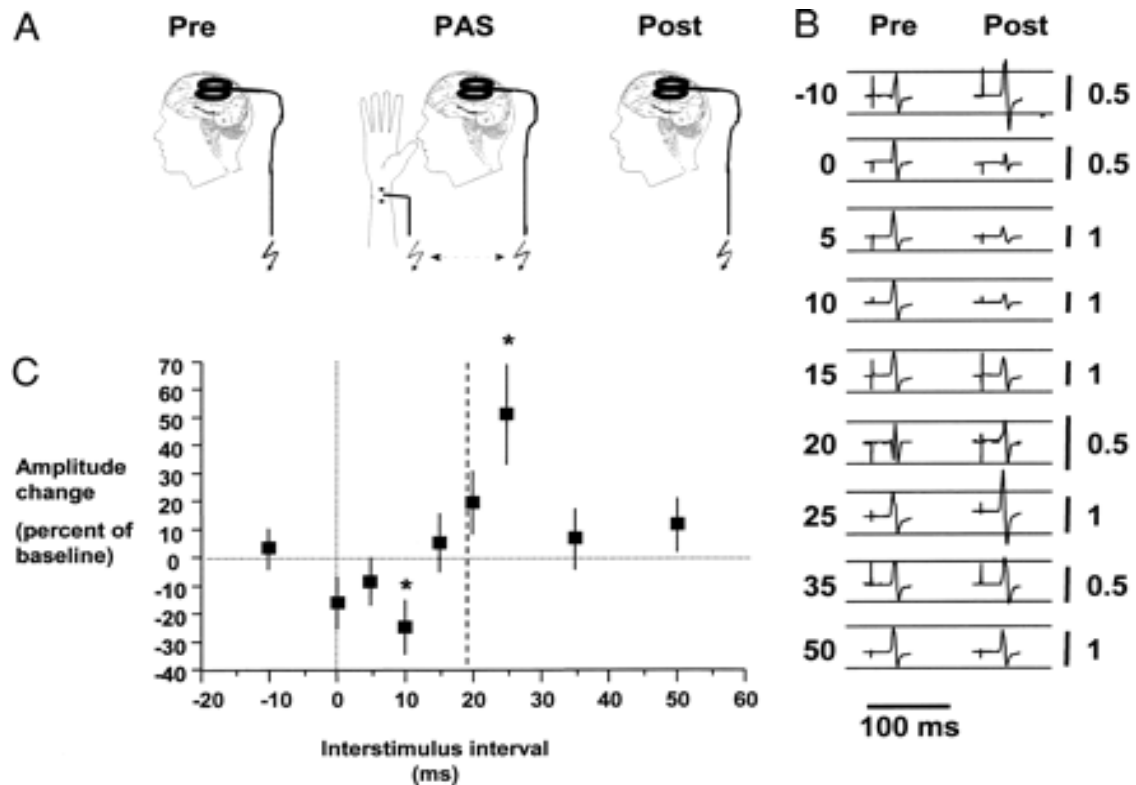


Abbildung 5 PAS-Protokolle und deren LTD- bzw. LTP- artige Wirkung (Wolters A. et al.; 2003)

2.3.3 Versuchsablauf

Der Patient nahm in einem Sessel Platz und lehnte seinen so Kopf an, dass dieser der Magnetspule gut zugänglich war. Diese wurde nach Installation der zur Ableitung der MEP's angelegten Elektroden sowie der Erdungskabel über dem linken motorischen Kortex angesetzt. Nach Registrierung des Patienten im Navigationssystem und Hotspotsuche wurde mit der Erhebung der präinterventionellen Daten begonnen. Hierfür wurden dem Probanden im Abstand von jeweils 10s in 2 Blocks zu je 5 min Dauer magnetische Stimuli appliziert und mittels EMG aufgezeichnet.

Im Anschluss daran fand eine 15-minütige PAS10-Intervention statt. Bei dieser wurde mit einem Interstimulusintervall (ISI) von 10 ms gearbeitet, sodass vor dem TMS-Stimulus jeweils eine periphere elektrische Stimulation des N. medianus erfolgte. Der Abstand zwischen den Stimuluspaaren betrug jeweils 10 s. Um plastische Vorgänge zu unterstützen, hatte der Proband während der Intervention die Aufgabe, sich auf die

stimulierte Hand zu konzentrieren. Dies wurde mithilfe eines dort angebrachten LED-Lämpchens kontrolliert, indem dessen Leuchtaktivitäten zu zählen waren (Stefan, Wycislo, & Classen, 2004). Die postinterventionellen MEP-Aufzeichnungen erfolgten in drei Blocks von jeweils 5 min Dauer.

2.4 Studiendesign

Neben den Techniken der TMS und der PAS fanden nach Möglichkeit jeweils die drei Tests des *MSFC* Anwendung. Diese Messungen wurden bei den MS-Patienten wie auch bei den PNP-Kontrollprobanden innerhalb der ersten drei Tage (oder ggf. vor) der Stoßtherapie (= t1) sowie ca. 12 Wochen nach der ersten Messung (= t2) durchgeführt. Dadurch wurde ermöglicht, einen intraindividuellen Kontrollwert im schub- bzw. cortisonfreien Intervall zu erhalten (siehe Abbildung 6). Die Kontrollgruppe der Gesunden wurde einmalig gemessen. Ein Messtermin (t1 bzw. t2) dauerte insgesamt ca. 2 h; darin waren jeweils eine 10-minütige präinterventionelle Messung, die 15-minütige Intervention und eine 25-minütige postinterventionelle Messung sowie die funktionellen Tests des *MSFC*'s enthalten. Die PAS10-Intervention zielte auf den vom Nervus medianus innervierten Musculus abductor pollicis brevis (APB). Die Ableitungen der motorisch evozierten Potenziale (MEP) wurden neben dem APB auch vom Musculus interosseus dorsalis I (IOD I) aufgezeichnet, welcher als Kontrollmuskel diente.

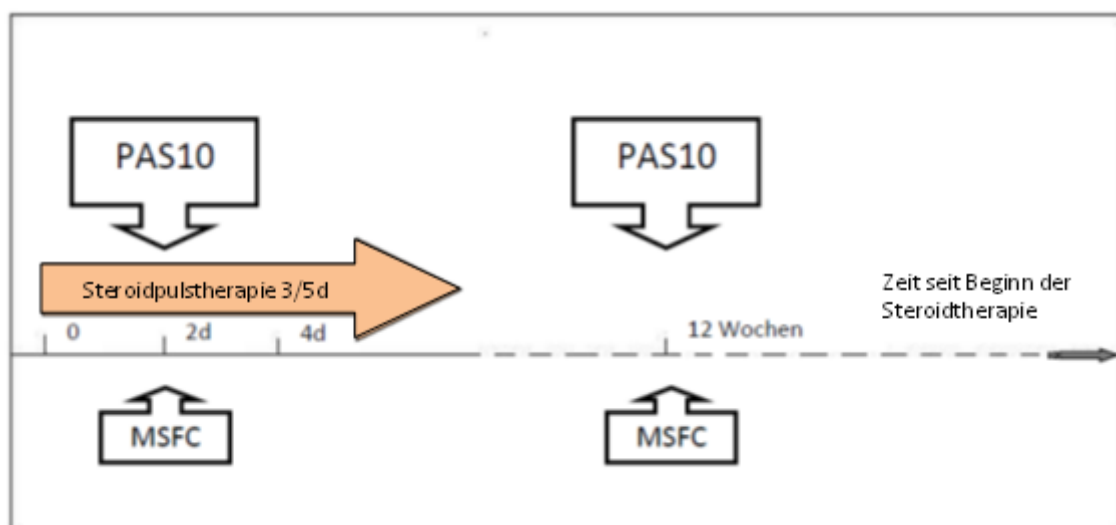


Abbildung 6 Studiendesign (PAS und MSFC im Schub und 12 Wochen danach)

2.5 Statistische Analysen

Die aufgezeichneten motorisch evozierten Potentiale wurden im Anschluss an die Experimente mithilfe des Programms NewCursor mittels Peak-to-Peak-Messung der Amplituden einzeln ausgewertet. Die präinterventionellen Amplituden wurden zu einem Wert (prä) gemittelt. Die postinterventionellen Amplituden wurden in Blöcken zu je 30 Amplituden gemittelt (post 0-5min; 10-15min; 20-25min) und auf den Ausgangswert bezogen normalisiert (Angaben in Prozent).

Weitere Tests wurden mithilfe des Programms SPSS durchgeführt. Die Datensätze wurden mithilfe des Kolmogorow-Smirnow-Tests auf Normalverteilung überprüft. Die erhobenen MSFC- und 9HP-Werte sowie das Alter der Teilnehmer stellten sich eindeutig normalverteilt dar, so dass ein Vergleich zwischen den Werten zu t1 und zu t2 mithilfe von gepaarten bzw. zwischen MS-Patienten und Kontrollen mit nicht-gepaarten t-Tests angestellt wurde. Da bei der Mehrzahl der Variablen nicht von einer Normalverteilung in der Grundgesamtheit auszugehen war, wurden im Sinne eines konservativen Ansatzes für alle anderen statistischen Vergleiche nicht-parametrische Tests angewandt. Konkret kamen Wilcoxon-Tests bzw. Mann-Whitney-U-Tests für den Vergleich zwischen verbundenen bzw. unverbundenen prä- und postinterventionellen Messungen zum Einsatz, ebenso für Vergleiche zwischen den Zeitpunkten t1 und t2. Korrelationsberechnungen wurden mithilfe des Tests von Spearman vorgenommen.

Als Signifikanzniveau wurde $p < .05$ festgelegt. Wenn nicht anders beschrieben, werden alle Daten im Folgenden als Mittelwert (M) \pm Standardabweichung (SD) angegeben.

3 Ergebnisse

3.1 MS-Patientengruppe

3.1.1 Demographische Basisdaten

Die Gruppe umfasst zum Zeitpunkt der ersten Messung Patienten im Alter von 18 bis 56 Jahren, mit $M = 31,8$, $SD = 11$. Die Geschlechterverteilung ist zugunsten der Frauen verschoben: Es nahmen elf weibliche und acht männliche MS-Patienten an der Studie teil. In der folgenden Tabelle sind demographische und klinische Daten der eingeschlossenen MS-Patienten deskriptiv dargestellt (siehe Tabelle 1).

Pat. no	Alter in Jahren	Sex	Dauer MS in Monaten	Verlaufsform	Schubsymptom	Aktuelle DMT	EDSS	PAS (t1) nach Infusion X	Zeit zw. Schubbeginn und PAS (d)	Zeit zw. Schubbeginn & Zeitpunkt 2. Messung (d)
1	19	M	0	RRMS	ON	IF	1.0	3	8	108
2	18	M	0	RRMS	ON	IF,IVI	3.0	2	16	102
3	21	W	0	RRMS	ON	IF	1.0	2	4	87
4	56	M	360	RRMS	Sensibles Def	IF	3.5	3	24	111
5	26	W	48	RRMS	Sensibles Def	GA	1.0	2	4	91
6	31	W	0	RRMS	ON	IF	2.0	2	8	---
7	47	M	72	RRMS	HS-Symptom	IF	3.5	3	17	101
8	28	W	84	RRMS	Sensibles Def	NAT	3.0	3	7	96
9	39	M	12	RRMS	Sensibles Def	IF	2.0	3	6	89
10	28	M	0	RRMS	Sensibles Def	IF	1.0	1	11	--
11	25	M	24	RRMS	Sensibles Def.	None	1.0	3	13	100
12	32	W	0	CIS	ON	None	4.0	1	3	87
13	36	W	0	CIS	ON	None	4.0	2	5	91
14	40	W	0	CIS	Parese	IF	2.5	3	17	94
15	47	W	0	RRMS	ON	IF	1.5	1	7	91
16	19	M	0	CIS	ON	None	3.0	3	10	90
17	41	W	24	RRMS	ON	IF	3.0	3	3	107
18	27	W	0	RRMS	ON	IF	2.0	3	9	102
19	25	W	24	RRMS	ON	IF	2.0	0	10	100
31.8 ± 10.8 (M ± SD)		34.1 ± 83.0 (MW ± SD)				2.0 [1 – 4] Median [range]		2,3 ± 0,9 (M ± SD)	9.6 ± 5.7 (MW ± SD)	97.0 ± 7.6 (MW ± SD)

Tabelle 1: Basisdaten der MS-Probanden

M, men; W, women; EDSS, Expanded Disability Status Scale; DMT, disease-modifying therapy; PAS = assoziative Paarstimulation; PAS1 = Messung zu t1 (während des akuten Schubes); PAS2 = Messung zum Zeitpunkt t2 (12 Wochen nach dem Schubereignis); x = Infusionstag = Dosis Methylprednisolon in g. d = Tage; RRMS = Relapsing-remitting multiple sclerosis; SPMS, secondary progressive MS; CIS = Clinically isolated syndrom; IFN-β1a = Interferon beta-1a; IVIG = Intravenöse Immunglobuline, --- = Fehlende Messwerte

GA, Glatiramer acetate; IF, interferon beta; NAT, natalizumab; ON, Opticus Neuritis;; HS-Symptom = Hirnstamm-Symptomatik; M = Mittelwert; SD = Standardabweichung;

3.1.2 Klinische Basisdaten

Zwischen Schubbeginn und der Messung t1 lagen 9.6 ± 5.7 Tage. Der jeweilige Zeitraum hing davon ab, wie schnell die Probanden sich nach Symptombeginn zur Diagnostik bzw. Therapiedurchführung in die Klinik begeben hatten. Die Messung fand im Durchschnitt am Tag 2.3 ± 0.9 der 3- bis 5-tägigen Steroidpulstherapie statt. Dies entspricht einer mittleren Methylprednisolondosis von 2.3 g i.v. zum Zeitpunkt t1 der Studie. Der Mittelwert des zeitlichen Abstandes zwischen Schubbeginn und zweiter Messung (t2) betrug 97.0 ± 7.6 Tage.

Die MFSC-Werte zum Zeitpunkt t1 ergaben 0.57 ± 0.4 , zum Zeitpunkt t2 0.71 ± 0.3 . Somit besserte sich die in diesem Kombinationsscore erfasste klinische Symptomatik signifikant ($p = .047$; zweiseitiger gepaarter t-Test; siehe Abbildung 7). Als Maß für die Feinmotorik der Hände wurden die im MFSC enthaltenen 9HP-Tests zu den Zeitpunkten t1 und t2 verglichen (Abbildung 8). Dabei erwies sich die mittlere benötigte Zeit zum Zeitpunkt t2 (17.6 ± 1.8 sec) als signifikant kürzer als zu t1 (18.5 ± 1.9 sec; $p = .020$; zweiseitiger gepaarter t-Test).

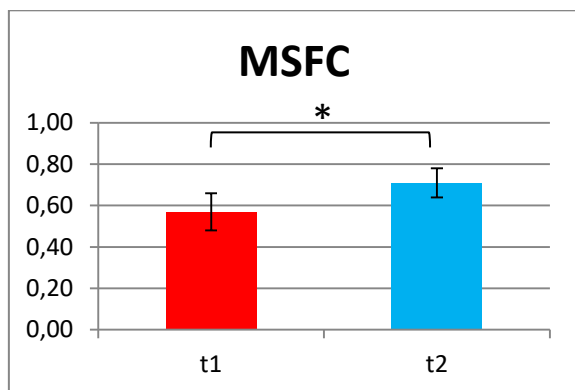


Abbildung 7 MSFC-Score zu den Zeitpunkten t1 und t2 (Mittelwert \pm SEM);

*signifikanter Unterschied ($p < .05$)

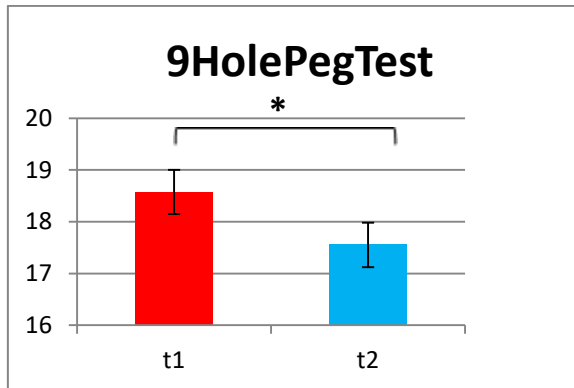


Abbildung 8 9HolePegTest zu den Zeitpunkten t1 und t2 (Mittelwert ± SEM);
*signifikanter Unterschied ($p < .05$)

3.1.3 Neurophysiologische Basisdaten

Zunächst wurden die neurophysiologischen Basisparameter der magnetischen sowie der elektrischen Stimulation zum Zeitpunkt t1 und t2 analysiert. Es wurde sich für einen paarweisen Fallausschluss entschieden für Probanden, welche nur an t1 teilgenommen hatten. Es zeigte sich bei den MS-Patienten eine starke Tendenz zu einer höheren motorischen Ruheschwelle (RMT) im akuten Schub ($48 \pm 8.8\%$) im Vergleich zum Zeitpunkt t2 ($45 \pm 7.5\%$; $p = .074$). Die perzeptive Schwelle dagegen unterschied sich nicht (1.5 ± 0.8 mV vs. 1.5 ± 0.6 mV; $p = .623$). Zwischen den Ausgangswerten der MEP-Amplituden im APB zu Zeitpunkt t1 (2.6 ± 1.5 mV) im Vergleich zu Zeitpunkt t2 (2.8 ± 1.7 mV) bestand kein Unterschied ($p = .887$).

3.1.4 Assoziative Paarstimulation

Die Effekte der assoziativen Paarstimulation (PAS) während des akuten MS-Schubes (Zeitpunkt t1) entsprachen nicht dem bei Gesunden zu erwartenden PAS10-Effekt. Anstelle eines durch das LTD-artige PAS-Protokoll induzierten Abfall der MEP-Ausgangswerte fiel bei Inspektion des normalisierten Amplitudenverlaufes ein Anstieg der MEP-Amplituden des APB auf (s. Abb. 8). Der Effekt der PAS war bereits wenige Minuten nach Interventionsende zu sehen. Sein Maximum erreichte er im Zeitraum von 10 – 15 min post interventionem; hier ist der MEP-Anstieg im Vergleich zum Ausgangswert signifikant. Die gemittelte normalisierte MEP-Amplitude 10-15 min nach Intervention betrug $122 \pm 36.7\%$ ($p = .028$). Die Werte 20-25 min post interventionem

zeigten keinen signifikanten Unterschied der MEP-Amplituden an ($116 \pm 33.8\%$; $p = .112$). 0-5 min post interventionem betrug die mittlere MEP-Amplitude $111 \pm 44.4\%$ ($p = .421$). Gegenüber dem Ausgangswert von 100% betrug der Mittelwert aller postinterventionellen Messungen $116 \pm 34.0\%$ ($p = .159$).

Drei Monate nach dem Schubereignis (Zeitpunkt t2) zeigte die PAS10-Intervention keinerlei signifikante Effekte auf die mittleren MEP-Amplituden, welche sich postinterventionell nicht signifikant vom Ausgangswert unterschieden. Somit lag weiterhin kein physiologischer PAS10-Effekt vor (siehe Abbildung 9).

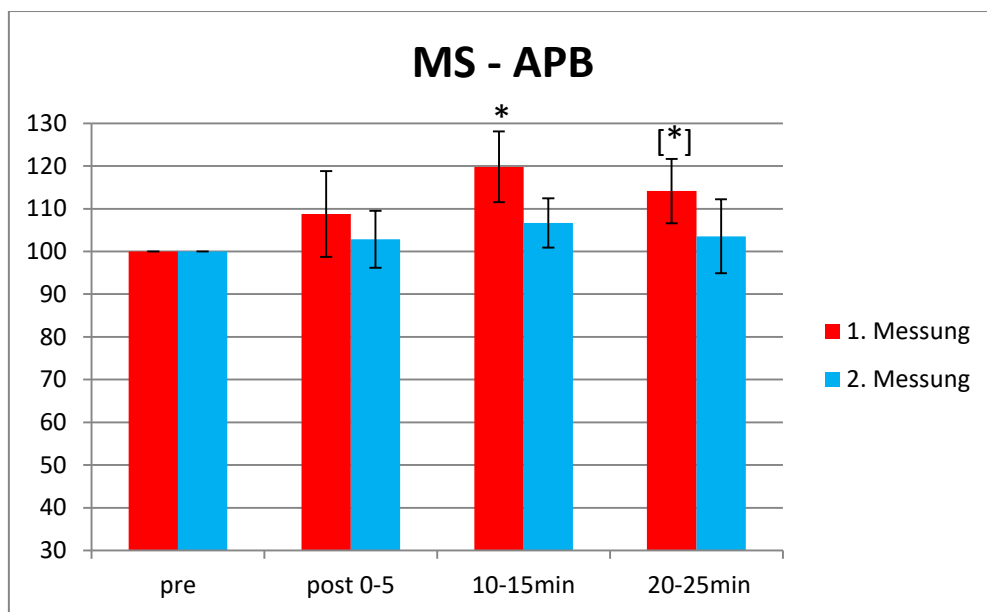


Abbildung 9 PAS10-Effekte auf die normalisierten MEP-Amplituden im APB zum Zeitpunkt t1 und t2 (Mittelwert \pm SEM). *signifikanter Unterschied ($p < 0,05$), [*] Trend.

Der in unserem Experiment als Kontrollmuskel dienende IOD I zeigte zu keinem Zeitpunkt signifikante Veränderungen der MEP-Amplitude durch die PAS-Intervention. Die mittleren normalisierten MEPs zeigt Abbildung 10.

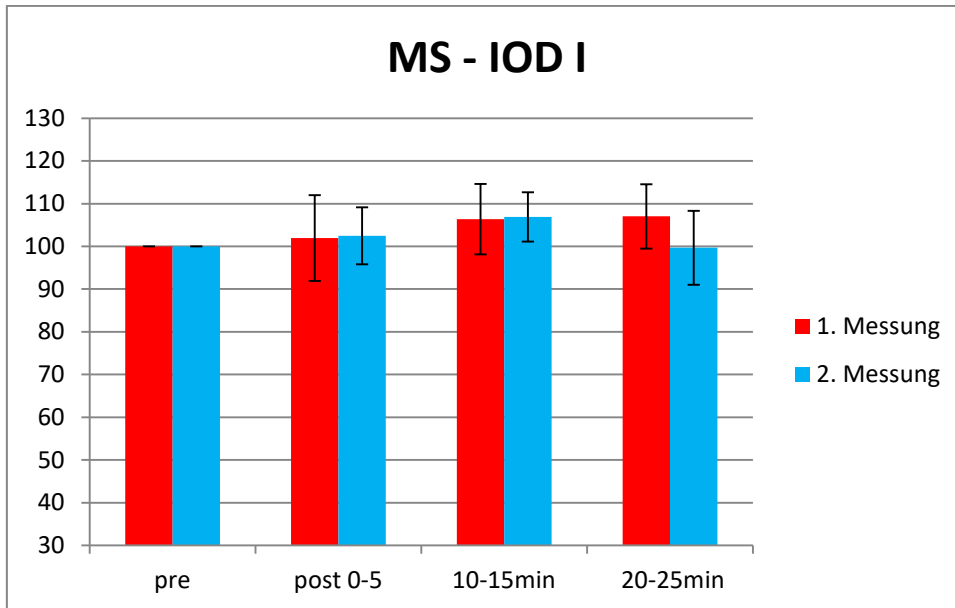


Abbildung 10 Normalisierte MEP-Amplituden des IOD I vor und nach der Intervention zum Zeitpunkt t1 und t2 (Mittelwert ± SEM).

Der Vergleich zwischen den Untersuchungszeitpunkten t1 und t2 ergibt im Hinblick auf den PAS10-Effekt keinen statistisch signifikanten Unterschied, jedoch einen Trend: Der LTP-artige Effekt bildet sich innerhalb von 12 Wochen deutlich zurück (Abbildung 9).

3.1.5 Korrelationen

Zwischen PAS10-Effekt (d. h. den normalisierten mittleren MEP-Amplituden post interventionem) zum Zeitpunkt t1 und der klinischen Symptomreduktion anhand der Differenz ΔMSFC bestand keine signifikante Korrelation (Spearman's $\rho=0.273$; $p = .307$). Auch zwischen der Normalisierungstendenz des PAS10-Effektes (Differenz der normalisierten Post(t1)- und Post(t2)-Werte = $\Delta\text{PASmean}$) und der klinischen Symptomrückbildung (ΔMSFC) ließ sich keine signifikante Korrelation feststellen. Ebenfalls konnte kein Zusammenhang zwischen dem Stadium der Erkrankung (EDSS) und dem Plastizitätsverhalten (PAS10-Effekt zu t1) bzw. deren Normalisierungstendenz ($\Delta\text{PASmean}$) festgestellt werden.

3.2 PNP-Kontrollgruppe

3.2.1 Demographische Basisdaten

Aus Gründen der Vollständigkeit werden einige Kenndaten der PNP-Kontrollgruppe hier aufgeführt. Aus den bereits oben erläuterten Gründen lassen sich auf Basis dieser kleinen, heterogenen und neurophysiologisch schlecht untersuchbaren Kontrollgruppe keine Aussagen ableiten. Insgesamt wurden acht Probanden in diese Gruppe eingeschlossen, sechs waren männlich, zwei weiblich. Durchschnittlich wiesen diese Probanden zum Zeitpunkt der Messung ein Alter von 58.9 ± 7.8 Jahren auf.

3.2.2 Klinische Basisdaten

Eingeschlossen wurden stationär behandelte Patienten, die unter einer entzündlichen Form der Polyneuropathie litten und denen eine Steroidpulstherapie verabreicht wurde, deren Dosierung mit derjenigen im MS-Schub vergleichbar war. Darunter befanden sich u. a. Probanden, die an einer CIDP (chronisch inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie) oder einer sensomotorischen, axonal-demyelinisierenden Polyneuropathie mit entzündlicher Komponente erkrankt waren. Die Messungen fanden im Durchschnitt an Tag 1.9 ± 0.6 nach Beginn der Steroidinfusionen statt.

In der folgenden Tabelle sind einige demographische und klinische Daten der Patienten aus der PNP-Kontrollgruppe dargestellt (siehe Tabelle 2).

Pat No	m/w	Alter in J	Diagnose	Krdauer in J	DMT	PAS nach Infusion X Infusion X in d	Zeit zwischen 1. und 2. Messung in d
1	m	74	Axonale Neuropathie (am ehesten nicht entzündlich)	2	Empfehlung Pregabalin	1	84
2	m	50	MADSAM	5	Azathioprin	2	76
3	w	60	Distal symmetrische axonal-demyelinisierende sensomotorische PNP unklarer Ätiologie	3	none	2	83
4	m	50	Sensomotorische axonal-demyelinisierende PNP	0	Pregabalin, Duloxetin	3	111
5	w	58	Axonal betonte sensomotorische PNP (V.a. vaskulitische Genese)	0	Pregabalin	1	
6	w	60	V.a. Plexusneuritis	0	Pregabalin	2	87
7	m	64	CIDP	2	Gabapentin	2	
8	m	55	Axonale sensomotorische PNP mit Schwerpunktverteilung	21	Analgesie (Gabapentin)	2	99

Tabelle 2: Basisdaten PNP-Patienten

3.2.3 Neurophysiologische Basisdaten

In unserer PNP-Kontrollgruppe zeigt sich mit $51 \pm 7.4\%$ (t1) und $50 \pm 8.7\%$ (t2) kein signifikanter Unterschied zwischen den motorischen Schwellenwerten (RMT) zu Zeitpunkt t1 und t2 ($p = .461$). Auch die perzeptiven Schwellen unterscheiden sich zwischen den Zeitpunkten nicht (t1: 2.3 ± 1.0 mV vs. t2: 2.3 ± 0.8 mV; $p = .916$). Der Vergleich zwischen den Ausgangswerten der mittleren MEP-Amplitude des APB zu den Zeitpunkten t1 und t2 zeigt keinen signifikanten Unterschied (2.1 ± 1.2 mV und 2.3 ± 1.7 mV; $p = .574$).

3.2.4 Assoziative Paarstimulation

Aus den oben dargelegten Gründen erwies sich die PAS-Intervention in dieser Zielgruppe als nicht geeignetes Untersuchungsprotokoll. Auf eine Darstellung der Ergebnisse im Einzelnen wird daher verzichtet.

3.3 Kontrollgruppe aus Normalprobanden (CTRL)

3.3.1 Demographische Basisdaten

In der folgenden Tabelle werden Alter und Geschlecht der gesunden Kontrollprobanden aufgelistet (siehe Tabelle 3). Das Durchschnittsalter der Gruppe beträgt 31.9 ± 9.6 Jahre. Damit unterschied sich das Alter der Kontrollgruppe nicht signifikant von dem der MS-Gruppe ($p = .929$; zweiseitiger t-Test). Die Probanden waren neurologisch und psychiatrisch gesund und wiesen keine Kontraindikationen gegen die Transkranielle Magnetstimulation auf. Die Geschlechterverteilung entsprach der Verteilung derer der MS-Gruppe (11 w, 8 m).

Control no.	Age (years)	Sex
1	19	M
2	19	M
3	19	W
4	47	M
5	26	W
6	30	W
7	40	M
8	26	W
9	35	M
10	35	M
11	34	M
12	30	W
13	32	W
14	37	W
15	54	W
16	28	M
17	44	W
18	26	W
19	25	W
Means \pm SD	31.9 \pm 9.6	

Tabelle 3: Demographische Daten der Normalprobanden

3.3.2 Neurophysiologische Basisdaten

Die motorische Ruheschwelle (RMT) der Probanden lag bei 46 ± 7.4 %. Die perzeptive Schwelle lag im Mittel bei 1.4 ± 0.5 mV.

3.3.3 Assoziative Paarstimulation

Insgesamt lässt sich – wie in der unten abgebildeten Graphik ersichtlich (siehe Abbildung 11) – in dieser Kontrollgruppe ein langzeitdepressiver PAS10-Effekt erkennen, der für die Zeitpunkte post1 und post3 grenzwertig signifikant ausfällt (post1: $p = .059$; post2: $p = .321$; post3: $p = .056$). In der nebengestellten Graphik (Abbildung 12) sind die Amplituden des IOD I-Muskels zu den Zeitpunkten vor und nach der Intervention abgebildet. Im Kontrollmuskel spiegelt sich der LTD-artige Effekt nicht wider.

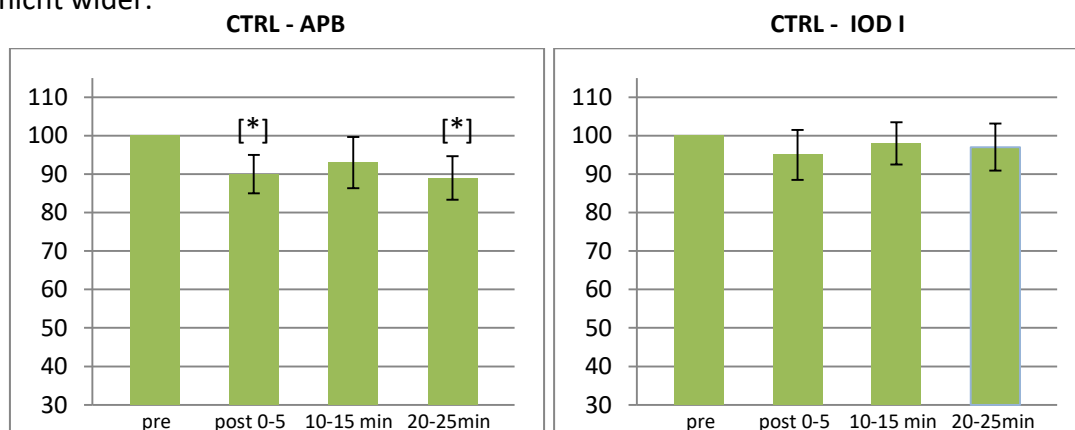


Abbildung 11 PAS10-Effekte in der gesunden Kontrollgruppe (APB). [*] Trend.

Abbildung 12 TMS-Messungen des IOD I der gesunden Kontrollgruppe

3.4 Vergleich der MS-Patienten mit Normalprobanden

Zwischen den Schwellenwerten (motorisch und sensibel) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede: Die RMT der MS-Patienten betrug $50 \pm 10.3\%$, diejenige der Kontrollen $46 \pm 7.4\%$ ($p = .605$). Die perzeptive Schwelle betrug bei den MS-Probanden zu t1 $1,5 \pm 0,8$ mV, bei den Gesunden $1,4 \pm 0,5$ mV ($p = .725$).

Die MEP-Baseline der MS-Gruppe betrug für den APB 2.5 ± 1.5 mV, für den IOD1 2.8 ± 1.5 mV; in der CTRL-Gruppe für den APB 2.6 ± 1.4 mV, für den IOD1 3.3 ± 1.4 mV. Die MEP-Baselines der beiden Gruppen unterscheiden sich damit weder im APB noch im IOD1 signifikant (APB: $p = .715$; IOD: $p = .175$).

Im Vergleich zwischen der MS-Gruppe und den gesunden Kontrollen stellte sich der PAS10-Effekt signifikant unterschiedlich dar. In der MS-Gruppe zeigte sich mit $111 \pm 44.4\%$ (post1), $122 \pm 36.7\%$ (post2) und $116 \pm 33.8\%$ (post3) ein langzeitpotenzierender Effekt. Dagegen ließ der PAS10-Effekt bei den Kontrollprobanden einen langzeitdepressiven Trend erkennen (post1: $90 \pm 21.7\%$; post2: $93 \pm 29.2\%$; post3: $89 \pm 24.6\%$). Im statistischen Vergleich (Wilcoxon-Rangtest) war der Unterschied zwischen den PAS-Effekten der MS- und der Kontrollgruppe in den post2- und post3-Messungen signifikant (post1: $p = .123$; post2: $p = .030$; post3: $p = .022$). Einen Überblick über die differenziellen PAS10-Effekte gibt die Abbildung 13.

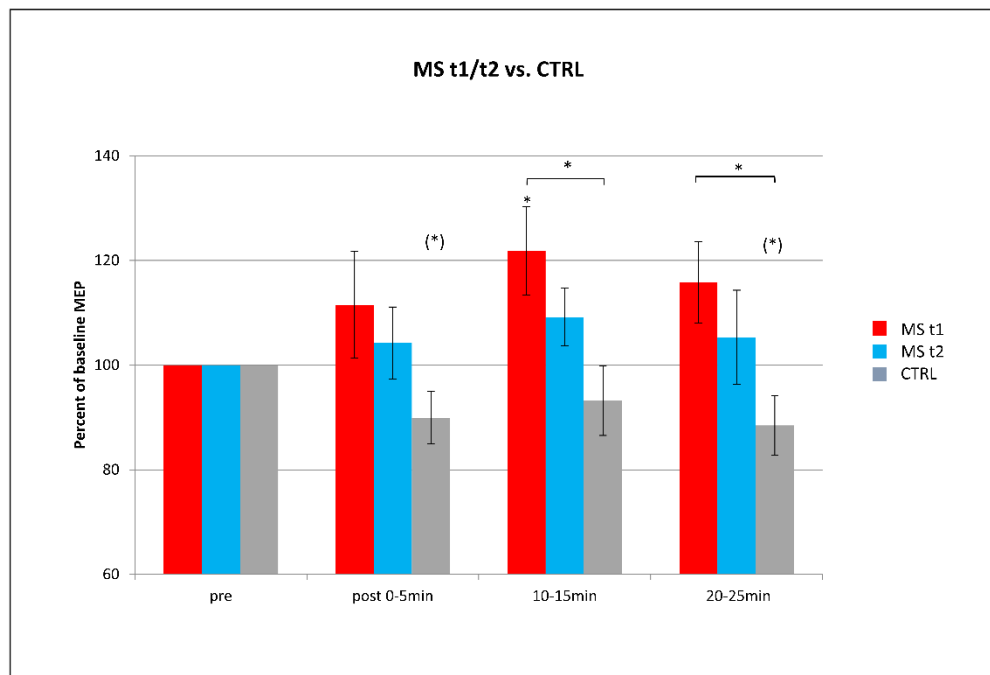


Abbildung 13 PAS10-Effekte MS-Gruppe vs. CTRL (Mittelwert \pm SEM). *signifikanter Unterschied ($p < 0,05$).

4 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden mithilfe eines nicht-invasiven Stimulationsprotokolls neuroplastische Eigenschaften des motorischen Kortex bei MS-Patienten untersucht. Die Messungen erfolgten während eines akuten MS-Schubes (Zeitpunkt t1) sowie 12 Wochen danach (t2). Zum Vergleich wurden alters- und geschlechtsgematchte, gesunde Kontrollprobanden untersucht. Wir fanden während des akuten Schubes bei den MS-Patienten einen inversen Effekt des genuin exzitabilitätsmindernden (LTD-artigen) PAS10-Protokolls, sodass die MEP-Amplituden postinterventionell signifikante LTP-artige Veränderungen zeigten. Zum Zeitpunkt t2 war im Sinne einer Normalisierungstendenz weder ein eindeutiger LTP-, noch ein LTD-artiger Effekt nachweisbar. Demgegenüber ließ sich in der Kontrollgruppe aus Gesunden der Trend zum erwartenden LTD-artige Effekt erkennen.

Die PNP-Kontrollgruppe zeigte keinerlei signifikante Ergebnisse: Weder Effekte des PAS10-Protokolls, noch Unterschiede im Vergleich zwischen t1 und t2 oder im

Vergleich zu der MS-Gruppe. Allerdings fiel von Anfang an auf, dass die MEPs eine ausgeprägte Dispersion aufwiesen mit niedrigen, polyphasischen Amplituden, was auch in der relativ hohen RMT dieser Patientengruppe zum Ausdruck kommt. Diese Veränderungen, welche gut mit den gesicherten demyelinisierenden Polyneuropathien vereinbar sind, ließen bereits aus theoretischen Erwägungen Limitierungen bei der PAS-Intervention erwarten – zum einen wegen der dispersen MEP-Amplituden, zum anderen wegen der Desynchronisierung des afferenten Stimulus über den sensiblen Nervenanteil. Bereits zahlreiche Studien haben das Interessengebiet der Kompensationsmöglichkeiten von Patienten mit Multipler Sklerose untersucht. Einige elektrophysiologische Studien konnten den weitgehenden Erhalt von stimulationsinduzierter sowie übungsassoziiierter Plastizität zeigen. Meist erfolgten die Untersuchten jedoch im schubfreien Intervall (Tomassini et al., 2011; Zeller et al., 2010; Zeller et al., 2012). Ein noch wenig untersuchter Bereich ist dagegen der akute Schub bei Patienten mit RRMS oder SPMS. Dabei ist das genauere Verständnis der Pathomechanismen im akuten Schubereignis von großer Bedeutung, um in Zukunft gezielte Therapiemöglichkeiten zu entwickeln mit dem Ziel, die möglichst vollständige Rückbildung der Schubsymptomatik zu fördern.

4.1 Untersuchung LTD-artiger motorischer Plastizität mittels Assoziativer Paarstimulation

Nach unserem Kenntnisstand wurde bisher eine Studie zur exzitabilitätsmindernden (LTD-artigen) Plastizität im akuten MS-Schub veröffentlicht. Diese zeigte einen inversen Effekt der cTBS bei MS-Schubpatienten, wohingegen das Protokoll in der Gesunden-Kontrollgruppe die Tendenz zum kanonischen LTD-artigen Effekt zur Folge hatte (Mori 2013). Langzeitdepression – gewissermaßen als Gegenspieler von LTP – ist aber eine gleichermaßen notwendige Voraussetzung für Lern- und Adaptionsvorgänge (Lovinger et al., 2015). Einerseits scheint dieser Mechanismus die Synapse vor extremen, epileptiformen, verstärkenden Einflüssen zu schützen, andererseits dient er der Abgrenzung der an LTP-Vorgänge lateral angrenzenden Areale. Hierdurch erst ist

beispielsweise die differenzierte Abspeicherung von Gedächtnisinhalten möglich. Ebenso ist es der heutigen Erkenntnis nach ein wichtiges Instrument für die Feinmotorik – auch hier, indem überschießende LTP-ähnliche Vorgänge durch LTD-artige Prozesse verhindert werden und dadurch eine Feinjustierung möglich wird (Dunwiddie & Lynch, 1978; Weise et al., 2006; Nelson & Turrigiano, 1998). Unter anderem jene Funktionen können im Rahmen der Schubsymptomatik eingeschränkt sein, sodass LTD- ebenso wie LTP-artige Plastizität von großem Interesse ist, um weitere Kenntnisse über pathogenetische Prozesse des akuten Schubs zu erlangen. Welche Effekte das PAS10-Protokoll bei Schubpatienten zeigt, und wie sich diese im Verlauf der klinischen Regeneration verändern, waren daher die Hauptfragestellungen unserer klinisch-experimentellen Studie.

Im Rahmen dessen wurde ein Protokoll verwendet, das neuroplastische Veränderungen im *motorischen* System induziert. Im akuten Schub können dagegen verschiedenste Symptome auftreten; beeinträchtigt sein können neben dem motorischen u.a. das sensible System, die Koordination, die Blasen-/Mastdarmfunktion, der N. opticus sowie kognitive Funktionen wie Konzentrationsfähigkeit (Borreani et al., 2014; Leray et al., 2010). In unserer Patientengruppe befinden sich einige erstdiagnostizierte Patienten, die sich häufig mit RBN vorstellten (vgl. Tabelle 1). Opticusneuritiden als Erstmanifestation erwiesen sich auch in vorangehenden Studien als sehr häufig (Hojjati, Zarghami, Hojjati, & Baes, 2015). In Anbetracht dessen könnte es zunächst inadäquat erscheinen, ein Protokoll anzuwenden, welches gezielt Plastizität im motorischen System untersucht. Das Krankheitsbild der Multiplen Sklerose ist jedoch von einem chronisch entzündlichen Geschehen gekennzeichnet. Studien deuten darauf hin, dass es Zusammenhänge zwischen der Liquorkonzentration verschiedener Zytokine und dem Grad der Behinderung gibt. Die Rolle verschiedener Entzündungsfaktoren, wie IL-10 (Interleukin-10), IL-6 (Interleukin-6) TNF- α (Tumornekrosefaktor- α), IFN- γ (Interferon γ), AOPP (advanced oxidation protein products), NOX (NADPH-Oxidasen), IL-4 (Interleukin-4) und deren Konzentrationen in MS-Patienten wurden dafür systematisch untersucht (Kallaur et al., 2016). Außer IL-4 erwiesen sich all diese Entzündungsmediatoren in MS-

Patienten mit EDSS-Scores von mindestens 3 signifikant höher konzentriert als in Patienten mit EDSS-Scores unter 3. IL-4 stellte die einzige Ausnahme dar, indem höhere Konzentrationen mit niedrigeren EDSS-Scores korrelierten (Kallaur et al., 2016). Ebenso korrelierte die klinische Progredienz (Zunahme des EDSS im Zeitraum von fünf Jahren) positiv mit den TNF- α und IFN- γ -Konzentrationen. Beispielsweise gingen höhere IFN- γ -Werte mit ausgeprägteren Pyramidenbahnsymptomen einher (Kallaur et al., 2016). In einer weiteren Studie erwiesen sich u.a. Ferritin, Albumin und Biomarker der Immuno-onkologie, wie AOPP und NOX als prädiktive Marker für MS. Zudem scheinen die Konzentrationen von Albumin und AOPP eine Differenzierung zwischen den Verlaufsformen RRMS und PPMS zu ermöglichen (Oliveira et al., 2016). Speziell während des akuten Schubes ist das generalisierte Entzündungsgeschehen, u.a. mit der Einwanderung von T-Helferzellen und der Sekretion proinflammatorischer Zytokine von besonderer Bedeutung (Cicarelli et al., 2014; Kalincik, 2015; Kallaur et al., 2016). Diese neuroimmunologischen Vorgänge sind nicht auf ein Funktionssystem beschränkt, sondern spielen sich in weiten Bereichen des ZNS ab. Bei Patienten mit schubförmigem oder sekundär progredientem Typ konnte man mittels ELISA eine im Vergleich zu Gesunden erhöhte Liquorkonzentration von Chitinase-3-like protein 1 (CHI3L1 = YKL-40) messen. Die physiologische Funktion von YKL-40 ist noch weitgehend unbekannt. Sezerniert wird dieser Botenstoff der 18-Glycosyl-Hydrolase-Familie u.a. von Chondrozyten, Makrophagen und Astrozyten. Schon vor einigen Jahren gab es Hinweise darauf, dass YKL-40 bei inflammatorischen Erkrankungen in Remodelling-Prozesse involviert sein könnte (Volck et al., 1998). In einer Vielzahl neurologischer Erkrankungen wird YKL-40 von aktivierten Astrozyten sezerniert, in hoher Konzentration in einem entzündlichen Umfeld, z.B. wenn sie von Makrophagen umgeben sind und von diesen stimuliert werden. So konnte nicht nur gezeigt werden, dass die YKL-40-Konzentration im Liquor von MS-Patienten erhöht ist, sondern auch, dass sie unter einer Immuntherapie signifikant sinkt (Bonneh-Barkay, Wang, Starkey, Hamilton, & Wiley, 2010; Malmestrom et al., 2014). In neuen Untersuchungen korreliert der EDSS-Wert mit der YKL-40-Konzentration im Liquor der RRMS bzw. SPMS-Patienten. Hier wurde zur genauen Differenzierung eine Feingruppierung

vorgenommen, indem aktive Schubpatienten (RRMSa) und RRMS-Patienten im schubfreien Intervall (RRMSf) jeweils subsummiert wurden. Es fand sich eine signifikant höhere Konzentration in den RRMSa-Patienten. All jene boten auch mindestens eine Gadolinium aufnehmende Läsion (Gd+) in der KM-gestützten T1-Wichtung der MRT (Burman et al., 2016). Diese Ergebnisse weisen auf die Bedeutung des YKL-40 als pathogenetischen Faktor der Inflammation während des Schubereignisses bzw. des durch sie ausgelösten Remodellings in RRMS und SPMS hin. In einer weiteren aktuellen Studie wurden TLR4 (Toll-like-receptor4), TLR7 (Toll-like-receptor7), BAFF (B-Zell activating factor) und HMGB1 (High mobility group box 1) als Biomarker untersucht, indem deren mRNA-Expression (messenger-Ribonukleinsäure) mittels einer RT-PCR (Reverse-Transcriptase-Polymerase-Kettenreaktion) gemessen wurde (Hamid et al., 2016). Hier konnte gegenüber Gesunden in RRMS-Patienten eine signifikant höhere Expression des TLR7 gezeigt werden. TLR4 erwies sich in RRMS-Patienten als niedriger als in der Kontrollgruppe aus Gesunden. Die Level der anderen Marker zeigten keinen Unterschied zwischen den Gruppen (Hamid et al., 2016). Neben YKL-40 und vielen weiteren Entzündungsmediatoren könnte also die gesteigerte TLR7-Expression eine Rolle in Inflamationsprozessen des akuten Schubes spielen.

Vor diesem Hintergrund des generalisierten Entzündungsgeschehens ist die Annahme zu verstehen, dass die stimulationsinduzierte zentralmotorische Plastizität – wie wir sie in dieser Studie untersuchen - unabhängig von der konkreten Präsentation der akuten Schubsymptomatik wichtige Befunde über allgemeine Prinzipien der Plastizität im Kontext des akuten Schubs liefern kann.

4.2 Konträre Richtung der induzierten Plastizität bei MS-Patienten im Schub

Einige frühere elektrophysiologische Studien deuten bereits auf veränderte Plastizitätsvorgänge im akuten Schub hin. Um die Hintergründe des klinisch-radiologischen Paradox' besser verstehen zu können, wurden von Weiss et al. 59 RRMS-Patienten zum Zeitpunkt des akuten Schubes mittels Theta-Burst-Stimulation

(TBS) untersucht. Dies ist ein 2005 entwickeltes TMS-Protokoll, bei dem sog. „Bursts“ aneinandergereiht werden. Bursts werden Dreiersalven genannt, die aus drei Einzel-TMS-Reizen bestehen, welche im Abstand von 20ms (=50Hz) appliziert werden. In einer Frequenz von 5Hz werden diese „Bursts“ wiederholt. Zwei Formen der TBS werden unterschieden – einerseits die kontinuierliche TBS (cTBS), andererseits die intermittierende TBS (iTBS), bei der auf jede zweisekündige Theta-Burst-Reihung eine achtsekündige Pause folgt. Ab einer Dauer von 190s iTBS ist bei Gesunden über 15 min. eine Bahnung der kortikospinalen Exzitabilität zu verzeichnen (LTP-artige Plastizität). cTBS führt bereits bei einer 20-sekündigen Durchführung zu einer signifikanten Exzitabilitätsänderung – jedoch im Gegensatz zur iTBS zu einer LTD-artigen (Huang, Edwards, Rounis, Bhatia, & Rothwell, 2005). In der Studie von Weiss et al. fand dieses Protokoll neben der RRMS-Gruppe in einer Kontrollgruppe aus 17 Gesunden Anwendung. In der Kontrollgruppe fanden sich jeweils die zu erwartenden Effekte der cTBS bzw. iTBS. In der MS-Gruppe erwiesen sich die Effekte der cTBS während des Schubes jedoch als verändert; sowohl das iTBS als auch das cTBS-Protokoll induzierte einen LTP-artigen Effekt. Die Wahrscheinlichkeit, eine LTP-artige Veränderung zu induzieren, war also ungleich gesteigert, unabhängig von der Art des Protokolls. (Weiss, Mori, Rossi, & Centonze, 2014). Ebenfalls wurden Schubpatienten bereits anhand eines PAS25-Protokolls untersucht. Hier stellte sich die Ausprägung des LTP-artigen Effekts als sehr variabel heraus. Bei einigen Patienten induzierte das PAS25-Protokoll auch eine inverse, eine LTD-artige Plastizität. (Mori et al., 2014). Für das schubfreie Intervall bei Patienten mit RRMS und moderatem Verlauf ist dagegen ein weitgehend erhaltenes, physiologisches stimulationsassoziiertes Plastizitätsverhalten gezeigt worden (Zeller et al., 2010; Zeller et al., 2012).

In unserer Studie bestätigt der signifikante Unterschied hinsichtlich des PAS10-Effektes zwischen der MS- und der CTRL-Gruppe die gegenüber Gesunden veränderte Plastizität während des Schubereignisses. Abbildung 8 zeigt die MEP's des APBs der MS-Patienten vor und nach der Durchführung des PAS10-Protokolls. Im Gegensatz zu dessen, neben der eigenen in vielen weiteren Studien nachgewiesenen, LTD-artigen Effekt bei gesunden Probanden (Di Lazzaro et al., 2009), ist hier eine konträre

Entwicklung zu erkennen. Der Intervention folgt ein LTP-artiger Effekt, der in „post10-15“ signifikant ist. Es ist also von einer Veränderung der plastischen Vorgänge während des akuten Schubes auszugehen. Der Vergleich der PAS-Effekte zu t1 und t2 innerhalb der MS-Gruppe lässt eine partielle Normalisierung erkennen (siehe Abb. 8), ohne dass der physiologisch zu erwartende LTD-artige Effekt bereits wiederhergestellt ist. Zwischen t1 und t2 liegen 12 Wochen. Dies ist ein Zeitraum, in dem im Allgemeinen davon ausgegangen wird, dass sich ein Großteil der Schubsymptome sowie der zugrundeliegenden Inflammation zurückbildet (Mori et al., 2014). In unserer Studie ist die klinische Besserung von dem vorangegangenen Schub anhand des besseren MSFC-Scores in der Verlaufsmessung nachvollziehbar. Vor dem Hintergrund der neurophysiologischen Daten liegt die Annahme nahe, dass schubassoziierte metaplastische Vorgänge nach 12 Wochen noch im Gange und die physiologischen Verhältnisse noch nicht wiederhergestellt sind, sodass die Normalisierung auf synaptischer Ebene also möglicherweise der klinischen Schubrückbildung nachhängt (Abb. 9 und Abb. 7A und 7B). In weiteren Studien ist zu untersuchen, wie es sich beispielsweise 12 Monate nach einem Schub verhält.

Neben der Schubaktivität und der MS-Verlaufsform sind allerdings viele weitere Einflussfaktoren auf die Neuroplastizität bekannt. Dazu zählen einerseits ein hoher endogener Cortisolspiegel sowie eine Cortisontherapie, welche motorische LTP-artige Plastizitätsvorgänge mindern (Sale et al., 2008), andererseits das endocannabinoide System bzw. cannabinoide Therapien, die beispielsweise aufgrund von Spastiken eingeleitet werden. Anhand kontrollierter Sativexapplikation wurde bei einigen MS-Patienten der Einfluss von Cannabinoiden auf die Plastizität mittels cTBS und iTBS untersucht. Unter anderem kam es bei einem cTBS-Protokoll zu einer Umkehr der synaptischen Plastizität; vor der Sativexanwendung konnte der zu erwartende LTD-artige Effekt gezeigt werden, nachher allerdings folgte ein LTP-artiger Effekt auf die cTBS (Koch et al., 2009).

4.3 Untersuchung im steroidbehandelten Schubereignis

Mit einer Ausnahme erhielten alle eingeschlossenen MS-Patienten zum Zeitpunkt der ersten PAS-Messung eine Hochdosis-Steroidtherapie; die Messungen fanden im Zeitraum vom ersten bis dritten Infusionstag statt. Dies entspricht der klinischen Versorgungsrealität; eine Symptomrückbildung durch die möglichst umgehende Steroidapplikation ist Ziel der Schubbehandlung sowie Wunsch der Patienten und entspricht der First-line-Therapie (Bevan & Gelfand, 2015). Ein ausreichender Aufschub der Steroidinfusionen, der eine Messung noch vor Beginn der Cortisontherapie erlaubt hätte, war in der Kombination aus logistischen, personellen und dem Patientenwunsch entspringenden Gründen nicht praktikabel. Unser ursprünglicher alternativer Ansatz, einen möglichen Cortisoneffekt auf die LTD-artige Plastizität in der akuten Schubphase zu kontrollieren, indem wir cortisonbehandelte Patienten mit entzündlicher PNP als Vergleichsgruppe untersuchten, konnte aus den oben aufgeführten Gründen nicht erreicht werden. Die stattdessen gewählte Vergleichsgruppe, die sich aus gesunden, alters- und geschlechtsentsprechend gematchten Probanden zusammensetzt, stellt dennoch eine wichtige Kontrolle für das angewendete PAS-Protokoll dar. Die Ergebnisse der Kontrollen stimmen im Wesentlichen mit dem zu erwartenden LTD-Effekt überein (Di Lazzaro et al., 2009).

Auf der einen Seite gibt es bereits Hinweise dafür, dass sich unter einer Cortisontherapie stimulationsinduzierte plastische Vorgänge verändern (Sale et al., 2008). In Untersuchungen zum Plastizitätsverhalten – ebenfalls mittels assoziativer Paarstimulation – war dazu der Einfluss des Cortisons näher beleuchtet worden. Hierfür kam das sogenannte PAS25-Protokoll zur Anwendung. Darunter ist die Kombination der peripher elektrischen und transkraniellen Stimulation mit einem Interstimulusintervall von 25ms zu verstehen. Dementsprechend wird nach präinterventionellen MEP-Aufzeichnungen wiederholt ein elektrischer Reiz appliziert, auf den mit einer Latenz von 25ms jeweils der transkranielle Magnetstimulus folgt. Gemessen wird der Effekt – wie in dem von uns angewandten PAS10-Protokoll – anhand der postinterventionellen MEP-Aufzeichnungen im Vergleich mit den präinterventionellen Messungen. Dieses ist ein etabliertes Protokoll für die Induktion

LTP-ähnlicher Neuroplastizität (Siebner et al., 2007). Für das Design wurden zwei Arme untersucht: Einer erhielt eine orale Cortisondosis vor der Messung. Dem anderen Arm – der Kontrollgruppe – wurden vor der Messung Placebomedikamente appliziert. In der Cortisongruppe erbrachte die Intervention keinen LTP-ähnlichen Effekt, sondern eine (nicht signifikante) Amplitudenminderung. Hingegen lieferte das PAS25-Protokoll in der Kontrollgruppe den zu erwartenden, signifikanten LTP-ähnlichen Effekt. Neben dem Einfluss einer Cortisontherapie zeigten sich in weiteren Untersuchungen im Sinne der circadianen Rhythmik der endogenen Cortisonproduktion zudem tageszeitabhängige Effekte. Nur abends, zum Zeitpunkt der geringsten Cortisonkonzentration, waren signifikante LTP-artige PAS25-Effekte messbar; ebenfalls erwies sich der LTP-Effekt bei abendlicher exogener Cortisonzufuhr als vermindert. Zusammenfassend gibt es also Indizien dafür, dass Cortison eine Abschwächung oder sogar eine Umkehr plastischer Vorgänge bewirkt (Sale et al., 2008).

Auf der anderen Seite zeigen einige vorangehende Studien im akuten Schub eine Veränderung der induzierbaren Plastizität (Mori et al., 2014; Weiss et al., 2014). Grundsätzlich bei MS-Patienten bekannt ist das klinisch-radiologische Paradox, das die Vermutung nahelegt, dass verschiedentliche Mechanismen dazu führen, die klinische Symptomatik trotz ausgeprägten neurologischen Schäden insgesamt gering zu halten (Barkhof, 2002). Eindrucksvoll ist jedoch die Varianz der Rückbildungstendenz und Erholung nach einem Schub (Weiss et al., 2014). Diese könnte abhängig sein von endogenen, plastischen Vorgängen.

Die Frage, ob die Unterschiede der PAS-Effekte zwischen MS-Gruppe und Kontrollgruppe vorwiegend aufgrund der Schubaktivität zustande kommen, auf der Cortisontherapie beruhen oder auf eine Kombination aus beiden potentiellen Einflussfaktoren zurückzuführen sind, bleibt im Rahmen dieser Untersuchung letztlich ungeklärt.

4.4 Zusammenhang zwischen Plastizität im Schub und Symptomreduktion im Verlauf

Eine entscheidende Frage ist, inwieweit die Schubsymptome bzw. Symptomrückbildung mit den Plastizitätsvorgängen während eines akuten Schubes bzw. deren Normalisierung in Zusammenhang stehen. In einer PAS25-Studie wurden der plastische Effekt im akuten MS-Schub und klinische Parameter (EDSS) vor, während und nach dem Schub erhoben. Dabei zeigte sich eine positive Korrelation zwischen einem durch dieses Protokoll induzierten LTP-artigen Effekt und der klinischen Erholungstendenz. Durch PAS25 induzierte LTD-artige Effekte hingegen gingen mit einem signifikant schlechteren Outcome einher (Mori et al., 2014). Weiterhin veranschaulichen bildgebende Verfahren die z.T. dysfunktionale Reorganisation mit gesteigerter Vernetzung zwischen supplementär motorischem und primär motorischem Cortex während des Schubes. Deren Rückbildung korrelierte mit der klinischen Verbesserung nach einem Schubereignis (Dogonowski et al., 2015). Dysfunktionale Plastizität bei MS-Patienten erwies sich auch im Kontext von Fatigue, neuropathischem Schmerz und Spastik als wichtige Komponente des Pathomechanismus' (Houdayer et al., 2015).

In unserer Studie wurde daher neben den elektrophysiologischen Daten und dem EDSS als Maß für den klinischen Verlauf der MSFC-Score und, hieraus nochmals der NineHolePeg-Test als eigener Parameter für die Handfunktion, zu beiden Zeitpunkten erhoben. Diese beiden Parameter zeigten eine klare Rückbildung der Symptomatik an (Siehe Abbildung 7A und 7B). Jedoch konnte anhand unserer Ergebnisse keine direkte Korrelation zwischen den klinischen Parametern und der Rückbildungstendenz des LTP-Effekts festgestellt werden. Einen Grund hierfür könnten die Größe und Heterogenität der untersuchten Gruppe darstellen. Hinsichtlich des MS-Progresses und des Alters könnte daher in weiteren, größer angelegten Studien eine Feinuntergliederung der MS-Probanden vorgenommen und die Zusammenhänge zwischen PAS10-Effekten und Klinik näher beleuchtet werden. Als weitere Störvariable kommt die zum Untersuchungszeitpunkt bereits verabreichte Cortisontherapie in Betracht, die potenziell zur Verfälschung der Korrelationsergebnisse führt.

Während eine signifikante Korrelation zwischen PAS-induzierbarer Plastizität und klinischer Entwicklung die Frage nach dem „Nutzen“ dieser Plastizität in eine bestimmte Richtung geleitet hätte, lässt ihr Fehlen verschiedene Interpretationen zu: Einerseits könnten die Ergebnisse auf dysfunktionale Plastizitätsvorgänge im akuten Schub hinweisen, die sich im Verlauf normalisieren. Möglicherweise ist eine klinische Regeneration erst durch die Rückbildung der dysfunktionalen Plastizitätsprozesse möglich. Die ausgeprägte akute Klinik während des MS-Schubes legt eine solche Vermutung nahe.

Andererseits ist auch denkbar, dass die Umkehr des PAS10-Effekts eine notwendige Anpassung an vorhandene, neu entstandene Läsionen darstellt. Diese sind möglicherweise nicht komplett zu kompensieren, jedoch wären sie ohne Anpassungsvorgänge noch symptomatischer. Weitere Studien sind anzustreben, um die Bedeutung der Plastizitätsumkehr im akuten Schub besser verstehen und kausale Zusammenhänge erkennen zu können.

4.5 Schlussfolgerung und Ausblick

Diese Arbeit liefert einen Beitrag zur Fragestellung, inwieweit exzitabilitätsmindernde zentralmotorische Plastizität im MS-Schub sowie 12 Wochen danach Veränderungen aufweist und ob diese einen Zusammenhang mit der Rückbildung der Schubsymptomatik zeigt. Seit es Hinweise dafür gibt, dass die Manifestation der MS-Symptome nur schwach mit den in der Bildgebung zu sehenden zentralnervösen Schäden korreliert, ist dieses Thema von großem Interesse. Dieses sogenannte klinisch-radiologische Paradox wirft die Frage nach Kompensationsmechanismen und Adaption auf (Filippi et al., 1995; Li et al., 2006) und legt nahe, dass Neuroplastizität in diesem Kontext eine bedeutende Rolle spielt (Mori et al., 2014; Zeller & Classen, 2014). Die Ergebnisse dieser Arbeit unterstützen die bisherige Annahme, dass auch im Schub plastische Vorgänge induzierbar sind, zeigen jedoch insbesondere, dass sich die Effekte stimulationsinduzierender Protokolle von den physiologischen Effekten deutlich unterscheiden können (Weiss et al., 2014). In unserer Studie ist eine Umkehr des LTD-

artigen Protokolls erkennbar. Nicht die zu erwartende Langzeitdepression folgt der PAS10-Intervention, sondern eine Langzeitpotenzierung. Im Follow-up nach 12 Wochen ist kein derartiges Ergebnis mehr zu sehen, sondern im Sinne einer Normalisierungstendenz ein Trend zur physiologischen Antwort. Zusammenfassend könnten die Ergebnisse auf eine im Schub vermehrt vorkommende, dysfunktionale Plastizität hinweisen, die vor einer suffizienten klinischen Regeneration zurückgebildet werden muss. Bei dieser Interpretation würde das Versagen regelrechter LTP- bzw. LTD-artiger Vorgänge die Schubsymptomatik verschlechtern oder – zumindest in frühen Stadien – sogar bedingen.

Weitere Untersuchungen sind primär nötig, um die potentielle Einflussnahme der Cortisontherapie ausschließen zu können. Zudem sind weitere Informationen zu möglichen Zusammenhängen zwischen Plastizität und klinischer Regeneration zu gewinnen. Sollte sich die Vermutung erhärten, dass sowohl die Mechanismen der LTP als auch der LTD im MS-Schub gestört sind und es so gehäuft zu dysfunktionaler Plastizität kommt, so würde ein neues Interessensgebiet der therapeutischen Möglichkeiten geschaffen werden. Denn in diesem Fall sollte das oberste Ziel sein, mögliche Konzepte zu entwickeln, funktionale Plastizität in der Phase während und nach dem Schub optimal zu fördern.

5 Zusammenfassung

Die Multiple Sklerose ist eine chronisch entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems. Durch ein komplexes Zusammenspiel von Genetik, Autoimmunvorgängen und proinflammatorischen Prozessen kommt es zur Demyelinisierung sowie zu axonalen Schäden und kortikalen Läsionen (Calabrese et al., 2010; Ciccarelli et al., 2014; International Multiple Sclerosis Genetics et al., 2011; Leray et al., 2015). In den Industrieländern ist diese Erkrankung eine der häufigsten Ursachen für langfristige Behinderung bereits im frühen Lebensalter (Flores-Alvarado, Gabriel-

Ortiz, Pacheco-Mois, & Bitzer-Quintero, 2015). Die Diskrepanz allerdings zwischen klinischer Symptomatik und den Befunden der Bildgebung (Barkhof, 2002) gibt Anlass dafür, Adaptionsmöglichkeiten detailliert zu erforschen. Vorgänge der Neuroplastizität mit LTP und LTD als Basismechanismen erscheinen dabei zunehmend Beachtung zu finden (Dayan & Cohen, 2011; Zeller et al., 2011). Welche Rolle diese Prozesse allerdings im akuten Schub, während der häufig stark ausgeprägten Symptomatik, insbesondere aber auch während ihrer Rückbildung spielen, bleibt bisher weitgehend ungeklärt. Eine Untersuchung zu stimulationsinduzierter LTP-artiger Plastizität im Schub deutete auf einen möglichen Zusammenhang zwischen Ausmaß der Symptomrückbildung und PAS25-induziertem LTP-Effekt hin (Mori et al., 2014).

In der vorliegenden Arbeit wurde komplementär hierzu die stimulationsinduzierte LTD-artige Plastizität bei 19 MS- bzw. CIS-Patienten während des steroidbehandelten akuten Schubes untersucht. Als Kontrollgruppe wurden alters- und geschlechtsgematchte gesunde Probanden untersucht. Die Messungen wurden mithilfe eines Protokolls der assoziativen Paarstimulation durchgeführt. Paarstimulation wird die Kombination aus der peripher elektrischen und transkraniell magnetischen Stimulation genannt. Das in unserer Studie verwendete Protokoll sieht ein Interstimulusintervall von 10ms vor (PAS10). Der Effekt der Paarstimulation wird durch Messungen der Exzitabilität des motorischen Kortex mittels motorisch evozierter Potenziale (MEP) jeweils vor und nach der Intervention gemessen. Bei den MS-Patienten wurden diese Daten zum Zeitpunkt des Schubes (t1) und 12 Wochen danach (t2) erhoben; die gesunden Kontrollen wurden nur einmal gemessen. Daneben wurde bei den Schubpatienten zur Quantifizierung der klinischen Symptomatik jeweils zum ersten und zum zweiten Zeitpunkt der *MSFC* erhoben.

Die MS-Patienten zeigten im akuten MS-Schub im Gegensatz zu der Kontrollgruppe aus Gesunden keinen LTD-artigen, sondern einen inversen, sprich einen signifikant LTP-artigen Effekt; dieser war zum Zeitpunkt t2 nicht mehr zu erkennen. Der Unterschied zwischen den PAS10-Effekten der MS- und der Kontrollgruppe war ebenfalls signifikant. Der Vergleich der *MSFC*-Werte der MS-Gruppe zwischen t1 und t2 erbrachte eine signifikante klinische Besserung. Eine signifikante Korrelation zwischen

den neurophysiologischen und klinischen Daten bzw. ihren Veränderungen zwischen t1 und t2 zeigte sich nicht.

Diese Ergebnisse untermauern und erweitern bereits bestehende Hinweise, dass während der akuten Inflamationsprozesse des MS-Schubes veränderte Voraussetzungen für die Induzierbarkeit von Plastizität gegeben sind. Nicht nur, wie bereits gezeigt, die LTP-artige, sondern offenbar auch die LTD-artige assoziative Plastizität zeigt sich stark von den humoralen Veränderungen im steroidbehandelten Schub beeinflusst. Weitere Studien in stärker vorselektierten Patientengruppen sollten der Frage nachgehen, inwieweit LTD-artige Plastizität sich in verschiedenen Subgruppen mit unterschiedlichen Schubsymptomen unterscheidet. Des Weiteren ist der Frage weiter nachzugehen, ob LTD-artige Plastizität funktional zur Adaption im Rahmen des Schubereignisses notwendig ist und inwieweit deren Unterdrückung bzw. Ersatz durch Langzeitpotenzierung potenziell einer Adaption im Wege steht. Sollten potenzielle Folgestudien bestätigen, dass LTD- und LTP-artige Plastizität im Schub möglicherweise häufig dysfunktional ausgeprägt ist und einer optimalen Regeneration entgegensteht, wären daraus praktische Implikationen zu ziehen. Die Entwicklung neuer Trainingsprogramme oder elektrophysiologischer Konzepte könnte ein nächstes Ziel dieses Forschungszweiges sein, um potenziell dysfunktionale Plastizität zu vermeiden und physiologische Prozesse bereits im Schub zu fördern.

6 Literaturverzeichnis

- Achiron, A., Givon, U., Magalashvili, D., Dolev, M., Liraz Zaltzman, S., Kalron, A., Barak, Y. (2014). Effect of Alfacalcidol on multiple sclerosis-related fatigue: A randomized, double-blind placebo-controlled study. *Mult Scler*. doi: 10.1177/1352458514554053
- Ascherio, A. (2013). Environmental factors in multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother*, 13(12 Suppl), 3-9. doi: 10.1586/14737175.2013.865866
- Aufm Kampe, K., Plastizität des motorischen Systems bei Patienten mit Multipler Sklerose, unv. Diss., Universität Würzburg, 2012, S.36 (Mit freundlicher Genehmigung des Autors)
- Barker, A. T., Jalinous, R., & Freeston, I. L. (1985). Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet*, 1(8437), 1106-1107.
- Barkhof, F. (2002). The clinico-radiological paradox in multiple sclerosis revisited. *Curr Opin Neurol*, 15(3), 239-245.
- Bassett, D. S., & Bullmore, E. T. (2009). Human brain networks in health and disease. *Curr Opin Neurol*, 22(4), 340-347. doi: 10.1097/WCO.0b013e32832d93dd
- Bevan, C., & Gelfand, J. M. (2015). Therapeutic management of severe relapses in multiple sclerosis. *Curr Treat Options Neurol*, 17(4), 345. doi: 10.1007/s11940-015-0345-6
- Bonneh-Barkay, D., Wang, G., Starkey, A., Hamilton, R. L., & Wiley, C. A. (2010). In vivo CHI3L1 (YKL-40) expression in astrocytes in acute and chronic neurological diseases. *J Neuroinflammation*, 7, 34. doi: 10.1186/1742-2094-7-34
- Borreani, C., Bianchi, E., Pietrolongo, E., Rossi, I., Cilia, S., Giuntoli, M., Pe, N. p. (2014). Unmet needs of people with severe multiple sclerosis and their carers: qualitative findings for a home-based intervention. *PLoS One*, 9(10), e109679. doi: 10.1371/journal.pone.0109679
- Bozic, C., Subramanyam, M., Richman, S., Plavina, T., Zhang, A., & Ticho, B. (2014). Anti-JC virus (JCV) antibody prevalence in the JCV Epidemiology in MS (JEMS) trial. *Eur J Neurol*, 21(2), 299-304. doi: 10.1111/ene.12304
- Brasil-Neto, J. P., Cohen, L. G., Panizza, M., Nilsson, J., Roth, B. J., & Hallett, M. (1992). Optimal focal transcranial magnetic activation of the human motor cortex: effects of coil orientation, shape of the induced current pulse, and stimulus intensity. *J Clin Neurophysiol*, 9(1), 132-136.
- Brill, L., Goldberg, L., Karni, A., Petrou, P., Abramsky, O., Ovadia, H., Vaknin-Dembinsky, A. (2014). Increased anti-KIR4.1 antibodies in multiple sclerosis: Could it be a marker of disease relapse? *Mult Scler*. doi: 10.1177/1352458514551779
- Burman, J., Raininko, R., Blennow, K., Zetterberg, H., Axelsson, M., & Malmestrom, C. (2016). YKL-40 is a CSF biomarker of intrathecal inflammation in secondary progressive multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*, 292, 52-57. doi: 10.1016/j.jneuroim.2016.01.013
- Calabrese, M., Filippi, M., & Gallo, P. (2010). Cortical lesions in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*, 6(8), 438-444. doi: 10.1038/nrneurol.2010.93
- Cantrell, A. R., & Catterall, W. A. (2001). Neuromodulation of Na⁺ channels: an unexpected form of cellular plasticity. *Nat Rev Neurosci*, 2(6), 397-407. doi: 10.1038/35077553
- Chen, R., Cros, D., Curra, A., Di Lazzaro, V., Lefaucheur, J. P., Magistris, M. R., Ziemann, U. (2008). The clinical diagnostic utility of transcranial magnetic stimulation: report of an IFCN committee. *Clin Neurophysiol*, 119(3), 504-532. doi: 10.1016/j.clinph.2007.10.014
- Ciccarelli, O., Barkhof, F., Bodini, B., De Stefano, N., Golay, X., Nicolay, K., Miller, D. H. (2014). Pathogenesis of multiple sclerosis: insights from molecular and metabolic imaging. *Lancet Neurol*, 13(8), 807-822. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70101-2

- Cossu, D., Mameli, G., Galleri, G., Cocco, E., Masala, S., Frau, J., Sechi, L. A. (2014). Human interferon regulatory factor 5 homologous epitopes of Epstein-Barr virus and Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis induce a specific humoral and cellular immune response in multiple sclerosis patients. *Mult Scler.* doi: 10.1177/1352458514557304
- Dang, S.J., Funktionelle Bedeutung der Neuroplastizität bei Multipler Sklerose, unv. Diss., Universität Würzburg 2011, S. 21 (Mit freundlicher Genehmigung des Autors)
- Dayan, E., & Cohen, L. G. (2011). Neuroplasticity subserving motor skill learning. *Neuron*, 72(3), 443-454. doi: 10.1016/j.neuron.2011.10.008
- Di Lazzaro, V., Dileone, M., Profice, P., Pilato, F., Oliviero, A., Mazzone, P., Tonali, P. A. (2009). LTD-like plasticity induced by paired associative stimulation: direct evidence in humans. *Exp Brain Res*, 194(4), 661-664. doi: 10.1007/s00221-009-1774-9
- Dogonowski, A. M., Blinkenberg, M., Paulson, O. B., Sellebjerg, F., Sorensen, P. S., Siebner, H. R., & Madsen, K. H. (2015). Recovery from an acute relapse is associated with changes in motor resting-state connectivity in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. doi: 10.1136/jnnp-2015-311375
- Doring, A., Paul, F., & Dorr, J. (2013). [Vitamin D and multiple sclerosis : the role for risk of disease and treatment]. *Nervenarzt*, 84(2), 173-189. doi: 10.1007/s00115-012-3645-z
- Dorr, J., Doring, A., & Paul, F. (2013). Can we prevent or treat multiple sclerosis by individualised vitamin D supply? *EPMA J*, 4(1), 4. doi: 10.1186/1878-5085-4-4
- Dunwiddie, T., & Lynch, G. (1978). Long-term potentiation and depression of synaptic responses in the rat hippocampus: localization and frequency dependency. *J Physiol*, 276, 353-367.
- Filippi, M., Paty, D. W., Kappos, L., Barkhof, F., Compston, D. A., Thompson, A. J., Miller, D. H. (1995). Correlations between changes in disability and T2-weighted brain MRI activity in multiple sclerosis: a follow-up study. *Neurology*, 45(2), 255-260.
- Fischer, J. S., Rudick, R. A., Cutter, G. R., & Reingold, S. C. (1999). The Multiple Sclerosis Functional Composite Measure (MSFC): an integrated approach to MS clinical outcome assessment. National MS Society Clinical Outcomes Assessment Task Force. *Mult Scler*, 5(4), 244-250.
- Flor, H., Elbert, T., Knecht, S., Wienbruch, C., Pantev, C., Birbaumer, N., Taub, E. (1995). Phantom-limb pain as a perceptual correlate of cortical reorganization following arm amputation. *Nature*, 375(6531), 482-484. doi: 10.1038/375482a0
- Flores-Alvarado, L. J., Gabriel-Ortiz, G., Pacheco-Mois, F. P., & Bitzer-Quintero, K. (2015). [Pathogenic mechanisms of neuronal damage in multiple sclerosis]. *Invest Clin*, 56(2), 201-214.
- Frischer, J. M., Bramow, S., Dal-Bianco, A., Lucchinetti, C. F., Rauschka, H., Schmidbauer, M., Lassmann, H. (2009). The relation between inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis brains. *Brain*, 132(Pt 5), 1175-1189. doi: 10.1093/brain/awp070
- Furtula, J., Johnsen, B., Frandsen, J., Rodell, A., Christensen, P. B., Pugdahl, K., & Fuglsang-Frederiksen, A. (2013). Upper motor neuron involvement in amyotrophic lateral sclerosis evaluated by triple stimulation technique and diffusion tensor MRI. *J Neurol*, 260(6), 1535-1544. doi: 10.1007/s00415-012-6824-8
- Galhardoni, R., Correia, G. S., Araujo, H., Fernandes, D. T., Kaziya, H. H., Marcolin, M. A., de Andrade, D. C. (2014). Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) in Chronic Pain: a review of the literature. *Arch Phys Med Rehabil*. doi: 10.1016/j.apmr.2014.11.010
- Geddes, L. A. (1991). History of magnetic stimulation of the nervous system. *J Clin Neurophysiol*, 8(1), 3-9.

- Hamid, K. M., Nejati, A., Shoja, Z., Mollaei-Kandelousd, Y., Doosti, R., Mirshafiey, A., Marashi, S. M. (2016). Quantitative Evaluation of BAFF, HMGB1, TLR 4 AND TLR 7 Expression in Patients with Relapsing Remitting Multiple Sclerosis. *Iran J Allergy Asthma Immunol*, 15(1), 75-81.
- Hein, T., & Hopfenmuller, W. (2000). [Projection of the number of multiple sclerosis patients in Germany]. *Nervenarzt*, 71(4), 288-294.
- Hojjati, S. M., Zarghami, A., Hojjati, S. A., & Baes, M. (2015). Optic neuritis, the most common initial presenting manifestation of multiple sclerosis in northern Iran. *Caspian J Intern Med*, 6(3), 151-155.
- Houdayer, E., Comi, G., & Leocani, L. (2015). The Neurophysiologist Perspective into MS Plasticity. *Front Neurol*, 6, 193. doi: 10.3389/fneur.2015.00193
- Huang, Y. Z., Edwards, M. J., Rounis, E., Bhatia, K. P., & Rothwell, J. C. (2005). Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron*, 45(2), 201-206. doi: 10.1016/j.neuron.2004.12.033
- International Multiple Sclerosis Genetics, C., Wellcome Trust Case Control, C., Sawcer, S., Hellenthal, G., Pirinen, M., Spencer, C. C., Compston, A. (2011). Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis. *Nature*, 476(7359), 214-219. doi: 10.1038/nature10251
- Kalincik, T. (2015). Multiple Sclerosis Relapses: Epidemiology, Outcomes and Management. A Systematic Review. *Neuroepidemiology*, 44(4), 199-214. doi: 10.1159/000382130
- Kallaur, A. P., Reiche, E. M., Oliveira, S. R., Simao, A. N., Pereira, W. L., Alfieri, D. F., Maes, M. (2016). Genetic, Immune-Inflammatory, and Oxidative Stress Biomarkers as Predictors for Disability and Disease Progression in Multiple Sclerosis. *Mol Neurobiol*. doi: 10.1007/s12035-015-9648-6
- Kammer, T., Beck, S., Thielscher, A., Laubis-Herrmann, U., & Topka, H. (2001). Motor thresholds in humans: a transcranial magnetic stimulation study comparing different pulse waveforms, current directions and stimulator types. *Clin Neurophysiol*, 112(2), 250-258.
- Kerschensteiner, M., Bareyre, F. M., Buddeberg, B. S., Merkler, D., Stadelmann, C., Bruck, W., Schwab, M. E. (2004). Remodeling of axonal connections contributes to recovery in an animal model of multiple sclerosis. *J Exp Med*, 200(8), 1027-1038. doi: 10.1084/jem.20040452
- Knecht, S., Henningsen, H., Elbert, T., Flor, H., Hohling, C., Pantev, C., Taub, E. (1995). Cortical reorganization in human amputees and mislocalization of painful stimuli to the phantom limb. *Neurosci Lett*, 201(3), 262-264.
- Koch, G., Mori, F., Codeca, C., Kusayanagi, H., Monteleone, F., Buttari, F., Centonze, D. (2009). Cannabis-based treatment induces polarity-reversing plasticity assessed by theta burst stimulation in humans. *Brain Stimul*, 2(4), 229-233. doi: 10.1016/j.brs.2009.03.001
- Korsholm, K., Madsen, K. H., Frederiksen, J. L., Skimminge, A., & Lund, T. E. (2007). Recovery from optic neuritis: an ROI-based analysis of LGN and visual cortical areas. *Brain*, 130(Pt 5), 1244-1253. doi: 10.1093/brain/awm045
- Kurtzke, J. F. (1983). Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*, 33(11), 1444-1452.
- Lefaucheur, J. P., Andre-Obadia, N., Antal, A., Ayache, S. S., Baeken, C., Benninger, D. H., Garcia-Larrea, L. (2014). Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clin Neurophysiol*, 125(11), 2150-2206. doi: 10.1016/j.clinph.2014.05.021
- Leray, E., Moreau, T., Fromont, A., & Edan, G. (2015). Epidemiology of multiple sclerosis. *Rev Neurol (Paris)*. doi: 10.1016/j.neurol.2015.10.006

- Leray, E., Yaouanq, J., Le Page, E., Coustans, M., Laplaud, D., Oger, J., & Edan, G. (2010). Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis. *Brain*, 133(Pt 7), 1900-1913. doi: 10.1093/brain/awq076
- Levy, W. B., & Steward, O. (1979). Synapses as associative memory elements in the hippocampal formation. *Brain Res*, 175(2), 233-245.
- Li, D. K., Held, U., Petkau, J., Daumer, M., Barkhof, F., Fazekas, F., Sylvia Lawry Centre for, M. S. R. (2006). MRI T2 lesion burden in multiple sclerosis: a plateauing relationship with clinical disability. *Neurology*, 66(9), 1384-1389. doi: 10.1212/01.wnl.0000210506.00078.5c
- Liew, S. L., Santarnecchi, E., Buch, E. R., & Cohen, L. G. (2014). Non-invasive brain stimulation in neurorehabilitation: local and distant effects for motor recovery. *Front Hum Neurosci*, 8, 378. doi: 10.3389/fnhum.2014.00378
- Lovinger D.M., Kash, T.L. (2015). Mechanisms of Neuroplasticity and Ethanol's Effects on Plasticity in the Striatum and Bed Nucleus of the Stria Terminalis. *Alcohol Res*. 2015;37(1), 109-24.
- Malmestrom, C., Axelsson, M., Lycke, J., Zetterberg, H., Blennow, K., & Olsson, B. (2014). CSF levels of YKL-40 are increased in MS and replaces with immunosuppressive treatment. *J Neuroimmunol*, 269(1-2), 87-89. doi: 10.1016/j.jneuroim.2014.02.004
- Manganotti, P., Acler, M., Zanette, G. P., Smania, N., & Fiaschi, A. (2008). Motor cortical disinhibition during early and late recovery after stroke. *Neurorehabil Neural Repair*, 22(4), 396-403. doi: 10.1177/1545968307313505
- Mazdeh, M., Seifirad, S., Kazemi, N., Seifrabie, M. A., Dehghan, A., & Abbasi, H. (2013). Comparison of vitamin D3 serum levels in new diagnosed patients with multiple sclerosis versus their healthy relatives. *Acta Med Iran*, 51(5), 289-292.
- Mori, F., Kusayanagi, H., Nicoletti, C. G., Weiss, S., Marciani, M. G., & Centonze, D. (2014). Cortical plasticity predicts recovery from relapse in multiple sclerosis. *Mult Scler*, 20(4), 451-457. doi: 10.1177/1352458513512541
- Nelson S.B., Turrigiano G.G., 1998, Synaptic depression: a key player in cortical balancing act, *Nature Neuroscience America*, Volume 1 No 7, S. 539-541
- Oliveira, S. R., Kallaur, A. P., Reiche, E. M., Kaimen-Maciel, D. R., Panis, C., Lozovoy, M. A., Simao, A. N. (2016). Albumin and Protein Oxidation are Predictors that Differentiate Relapsing-Remitting from Progressive Clinical Forms of Multiple Sclerosis. *Mol Neurobiol*. doi: 10.1007/s12035-016-9860-z
- Patrikios, P., Stadelmann, C., Kutzelnigg, A., Rauschka, H., Schmidbauer, M., Laursen, H., Lassmann, H. (2006). Remyelination is extensive in a subset of multiple sclerosis patients. *Brain*, 129(Pt 12), 3165-3172. doi: 10.1093/brain/awl217
- Petersen, G., Wittmann, R., Arndt, V., & Gopffarth, D. (2014). [Epidemiology of multiple sclerosis in Germany: regional differences and drug prescription in the claims data of the statutory health insurance]. *Nervenarzt*, 85(8), 990-998. doi: 10.1007/s00115-014-4097-4
- Polman, C. H., Reingold, S. C., Banwell, B., Clanet, M., Cohen, J. A., Filippi, M., Wolinsky, J. S. (2011). Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*, 69(2), 292-302. doi: 10.1002/ana.22366
- Richter, L., Neumann, G., Oung, S., Schweikard, A., & Trillenber, P. (2013). Optimal coil orientation for transcranial magnetic stimulation. *PLoS One*, 8(4), e60358. doi: 10.1371/journal.pone.0060358
- Rossini, P. M., Barker, A. T., Berardelli, A., Caramia, M. D., Caruso, G., Cracco, R. Q. et al. (1994). Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 91(2), 79-92.

- Rothwell, J. C., Hallett, M., Berardelli, A., Eisen, A., Rossini, P., & Paulus, W. (1999). Magnetic stimulation: motor evoked potentials. The International Federation of Clinical Neurophysiology. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*, 52, 97-103.
- Sagui, A., Kane, S., & Farnell, E. (2014). Multiple sclerosis: a primary care perspective. *Am Fam Physician*, 90(9), 644-652.
- Salatino, A., Poncini, M., George, M. S., & Ricci, R. (2014). Hunting for right and left parietal hot spots using single-pulse TMS: modulation of visuospatial perception during line bisection judgment in the healthy brain. *Front Psychol*, 5, 1238. doi: 10.3389/fpsyg.2014.01238
- Sale, M. V., Ridding, M. C., & Nordstrom, M. A. (2008). Cortisol inhibits neuroplasticity induction in human motor cortex. *J Neurosci*, 28(33), 8285-8293. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1963-08.2008
- Schonfeldt-Lecuona, C., Thielscher, A., Freudenmann, R. W., Kron, M., Spitzer, M., & Herwig, U. (2005). Accuracy of stereotaxic positioning of transcranial magnetic stimulation. *Brain Topogr*, 17(4), 253-259.
- Sharma, N., Classen, J., & Cohen, L. G. (2013). Neural plasticity and its contribution to functional recovery. *Handb Clin Neurol*, 110, 3-12. doi: 10.1016/B978-0-444-52901-5.00001-0
- 2126-543210. Siebner, Ziemann. Das TMS-Buch: Transkranielle Magnetstimulation. Heidelberg: Springer; 2007: S. 514 ff.
- Simpson, S., Jr., Blizzard, L., Otahal, P., Van der Mei, I., & Taylor, B. (2011). Latitude is significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: a meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 82(10), 1132-1141. doi: 10.1136/jnnp.2011.240432
- Sorensen, P. S. (2014). New management algorithms in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*, 27(3), 246-259. doi: 10.1097/WCO.0000000000000096
- Tackenberg, B., Schneider-Hohendorf, T., Muller, A., Schodrowski, J., & Wiendl, H. (2014). [Prognostic and predictively relevant factors for multiple sclerosis]. *Nervenarzt*, 85(10), 1255-1262. doi: 10.1007/s00115-014-4062-2
- Toga, A. W., Thompson, P. M., Mega, M. S., Narr, K. L., & Blanton, R. E. (2001). Probabilistic approaches for atlas normal and disease-specific brain variability. *Anat Embryol (Berl)*, 204(4), 267-282.
- Tomassini, V., Johansen-Berg, H., Leonardi, L., Paixao, L., Jbabdi, S., Palace, J., Matthews, P. M. (2011). Preservation of motor skill learning in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler*, 17(1), 103-115. doi: 10.1177/1352458510381257
- Tortella, G., Selinardi, P. M., Moreno, M. L., Veronezi, B. P., & Brunoni, A. R. (2014). Does non-invasive brain stimulation improve cognition in major depressive disorder? A systematic review. *CNS Neurol Disord Drug Targets*.
- van Munster, C. E., Jonkman, L. E., Weinstein, H. C., Uitdehaag, B. M., & Geurts, J. J. (2015). Gray matter damage in multiple sclerosis: Impact on clinical symptoms. *Neuroscience*, 303, 446-461. doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.07.006
- Volck, B., Price, P. A., Johansen, J. S., Sorensen, O., Benfield, T. L., Nielsen, H. J., Borregaard, N. (1998). YKL-40, a mammalian member of the chitinase family, is a matrix protein of specific granules in human neutrophils. *Proc Assoc Am Physicians*, 110(4), 351-360.
- Wang, Y., Wang, X., Ke, S., Tan, J., Hu, L., Zhang, Y., & Cui, W. (2013). Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation prevents chronic epileptic seizure. *Neural Regen Res*, 8(27), 2566-2572. doi: 10.3969/j.issn.1673-5374.2013.27.008
- Weise, D., Schramm, A., Stefan, K., Wolters, A., Reiners, K., Naumann, M., & Classen, J. (2006). The two sides of associative plasticity in writer's cramp. *Brain*, 129(Pt 10), 2709-2721. doi: 10.1093/brain/awl221

- Weiss, S., Mori, F., Rossi, S., & Centonze, D. (2014). Disability in multiple sclerosis: when synaptic long-term potentiation fails. *Neurosci Biobehav Rev*, 43, 88-99. doi: 10.1016/j.neubiorev.2014.03.023
- Wolters, A., Sandbrink, F., Schlottmann A., Kuenesch, E., Stefan, K., Cohen, L. et al 2003, A temporally asymmetric hebbian rule governing plasticity in the human cortex. *Journal of Neurophysiology*, 89 (5), 2339-2345.
- Zago, S., Ferrucci, R., Fregni, F., & Priori, A. (2008). Bartholow, Sciamanna, Alberti: pioneers in the electrical stimulation of the exposed human cerebral cortex. *Neuroscientist*, 14(5), 521-528. doi: 10.1177/1073858407311101
- Zeller, D., aufm Kampe, K., Biller, A., Stefan, K., Gentner, R., Schutz, A., Classen, J. (2010). Rapid-onset central motor plasticity in multiple sclerosis. *Neurology*, 74(9), 728-735. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181d31dcf
- Zeller, D., & Classen, J. (2014). Plasticity of the motor system in multiple sclerosis. *Neuroscience*. doi: 10.1016/j.neuroscience.2014.05.043
- Zeller, D., Dang, S. Y., Stefan, K., Biller, A., Bartsch, A., Saur, D., Classen, J. (2011). Functional role of ipsilateral motor areas in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 82(5), 578-583. doi: 10.1136/jnnp.2010.219964
- Zeller, D., Dang, S. Y., Weise, D., Rieckmann, P., Toyka, K. V., & Classen, J. (2012). Excitability decreasing central motor plasticity is retained in multiple sclerosis patients. *BMC Neurol*, 12, 92. doi: 10.1186/1471-2377-12-92
- Zeller, D., (2012). Neuroplastizität bei Multipler Sklerose. *Psychiatrie & Neurologie, Fortbildung* 2/2012. S.8-11.
- Zeller, D., Rocca, M.A., (2015). Editorial: Plasticity in Multiple Sclerosis: From Molecular to System Level, from Adaptation to Maladaptation. *Front Neurol*, 2015;6: 265. doi: 10.3389/fneur.2015.00265
- DGN-Leitlinien der Multiplen Sklerose (2014):
http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-050I_S2e_Multiple_Sklerose_Diagnostik_Therapie_2014-08_verlaengert.pdf

7 Anhang

7.1 Abkürzungen

APB	Musculus abductor pollicis brevis
AOPP	Advanced oxidation protein products
DMT	Krankheitsmodifizierende Therapie („Disease modifying therapy“)
EDSS	Expanded Disability Status Scale
EMG	Elektromyogramm
EPSP	Exzitatorisches postsynaptisches Potential
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie (Methode, um Perfusionsänderungen darzustellen, indem man sich die unterschiedlichen magnetischen Eigenschaften von oxygeniertem und desoxygeniertem Blut (BOLD-Kontrast) zunutze macht)
FTY	Fingolimod
GLAT	Glatirameracetat
9HP-Test	9HolePeg-Test (9Loch-Stecktest)
Hz	Hertz
IFN-β	Interferon-beta
IFN-γ	Interferon-gamma
IL-4	Interleukin-4
IL-6	Interleukin-6
IL-10	Interleukin-10
IOD I	Musculus interosseus dorsalis 1
IVIG	Intravenöse Immunglobuline
LTD	Langzeitdepression („long-term depression“)
LTP	Langzeitpotenzierung („long-term potentiation“)
MEP	Magnetisch evoziertes motorisches Potential
mRNA	messenger RNA
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Multiple Sklerose
MSFC	Multiple Sclerosis functional composite
NOX	NMDH-Oxidase
PAS10	Assoziative Paarstimulation (Interstimulusintervall 10ms)
PAS25	Assoziative Paarstimulation (Interstimulusintervall 25ms)
PP-MS	Primär-progrediente Form der Multiplen Sklerose
RMT	Motorische Ruheschwelle („resting motor threshold“)
RR-MS	Schubförmig-remittierende Form der Multiplen Sklerose („relapsing-remitting multiple sclerosis“)
rTMS	Repetitive transkranielle Magnetstimulation

RT-PCR	Reverse Transkriptase Polymerasekettenreaktion
SD	Standardabweichung
SEM	Standardfehler („Standard Error of the Mean“)
SP-MS	Sekundär-progrediente Form der Multiplen Sklerose
TMS	Transkranielle Magnetstimulation
TST	Triple-Stimulations-Technik
TNFα	Tumornekrosefaktor Alpha
VEP	Visuell evozierte Potenziale
ZNS	Zentrales Nervensystem

Danksagung

Diese Arbeit ist an der Neurologischen Universitätsklinik Würzburg entstanden; ich danke Herrn Prof. Dr. Volkmann für die Bereitschaft, diese Doktorarbeit als Doktorvater zu begleiten. Ebenfalls danke ich ihm für die Bereitstellung der technischen Möglichkeiten und des Arbeitsplatzes.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Priv.-Doz. Dr. D. Zeller für die Vergabe des Themas sowie die kontinuierliche, so zuverlässige Unterstützung und Betreuung.

Isabelle Wirsching
Gabelsbergerstr. 6
97080 Würzburg
Tel.: 0931/201-23761
mobil: 0157/37352332
e-mail: Wirsching_I@ukw.de

Curriculum vitae

Geboren	<ul style="list-style-type: none">• 19. August 1989 in Kempen a. Ndrh.
Eltern	<ul style="list-style-type: none">• Prof. Dr. Andreas Wirsching (Universitätsprofessor, Direktor des IfZ München)• Dr. Marianne Franke-Wirsching (Allgemeinärztin)
Geschwister	<ul style="list-style-type: none">• Theresia, geboren am 28.02.1988• Dorothea, geboren am 25.05.1991
Familienstand	<ul style="list-style-type: none">• ledig, keine Kinder
Schulbildung	<ul style="list-style-type: none">• 1996 – 2000: Besuch der Grundschule Odelzhausen• 2000 – Januar 2007: Besuch des Josef-Effner- Gymnasiums, Dachau• Januar 2007 – April 2007: Besuch der Kooralbyn International School in Australien, Kooralbyn• April 2007 -2009: Besuch des Josef-Effner- Gymnasiums, Dachau• Juni 2009: Allgemeine Hochschulreife (1,3)
Studium	<ul style="list-style-type: none">• WS 09/10 – SS 15: Studium der Humanmedizin an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg• August 2011: 1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung (Physikum)• Oktober 2014: 2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung (schriftliches Examen)• November 2015: 3. Abschnitt der ärztlichen Prüfung (mündliches Examen)

Berufliche
Erfahrungen

- Juli-September 2009: dreimonatiges Krankenpflegepraktikum im Klinikum Dachau auf folgenden Stationen: Neurologie, Innere Medizin, Unfallchirurgie, Gynäkologie
- März-April 2010 und 2012: Tätigkeit im Heilpädagogischen Heim für behinderte Kinder „Die Wiege“ (Odelzhausen)
- Seit Juni 2012: Arbeit an der Dissertation (Fachbereich Neurologie, „LTD-artige zentralmotorische Plastizität im Schubereignis bei Patienten mit Multipler Sklerose“)
- Februar-März 2012: Famulatur in der psychiatrischen und neurologischen Gemeinschaftspraxis der Dres. Klein, Oehler, Kreienkamp, Würzburg
- Februar-März 2013: Famulatur in der Universitätsklinik Würzburg, Anästhesie (Anästhesiologische Intensivstation und OP-Bereich)
- August 2013: Famulatur in der Universitätsklinik Würzburg, Pädiatrie
- September 2013: Famulatur in der Klinik Litembo (Tansania) im Bereich der inneren Medizin
- Praktisches Jahr:
 - November 2014 – Februar 2015: Viszeralchirurgie in Paris, Institut Curie
 - März – Juni 2015: Neurologie in Würzburg, Universitätsklinik
 - Juli – Oktober 2015: Innere Medizin in Würzburg, Universitätsklinik
- Seit Februar 2016: Assistenzärztin der Neurologie, Universitätsklinik Würzburg (1 Jahr Neurologische ITS und 6 Monate EMG-Labor)
- 3/17-6/17 Tätigkeit in der Epileptologie Bonn i.R. einer Rotation während der Facharztausbildung in Würzburg

Würzburg, den 23.12.2017

Wissenschaftliche Tätigkeit und anstehende Publikationen

- I.Wirsching, M. Buttmann, T. Odorfer, J.Volkman, J.Classen & D.Zeller; Altered motor plasticity in an acute relapse of multiple sclerosis; 18-Dec-2017 EJM-2017-04-24519.R3 (Accepted)
- I.Wirsching, L. Müller & D.Zeller; Was ist eine motorische Einheit und wie funktioniert sie? Klinische Neurophysiologie (angenommen; erscheint 4/18)
- Postervorstellung des Dissertationsthemas auf der DGN 9/16 in Mannheim